

ANNEE 1937

THÈSE

N° 118

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Charles LEBLOIS

Né le 8 Avril 1892, à PARIS (Seine)

Contribution à l'étude
des formes pulmonaires primitives
de la
Lymphogranulomatose maligne
(Maladie de Hodgkin)

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Charles LEBLOIS

Né le 8 Avril 1892, à PARIS (Seine)

Contribution à l'étude
des formes pulmonaires primitives
de la
Lymphogranulomatose maligne
(Maladie de Hodgkin)

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL.
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maur. VILLARET
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	BEZANÇON.
Cardiologie clinique	MATHIEU.
	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

	MM.
AMELINE	DE GAUDART
BARIETY	D'ALLAINES
BENARD Henri	Pathologie chirurgicale.
BERNARD Et.	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.)	Physiologie.
BOULIN	Histologie.
BULLIARD	Pathologie médicale.
CATHALA	Oto-rhino-laryngologie.
CHEVALLIER	Pharmacologie.
COSTE	Anatomie pathologique.
DOGNON	Hygiène.
FEY	Chimie biologique.
FUNCK	Obstétrique.
BRENTANO	Obstétrique.
GALLIARD	Pathologie médicale.
GASTINEL	Pathologie médicale.
	LELONG

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (Mlle J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) .	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
VALLERY-RADOT		
(Fasteur).		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER ...		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		
ECALLE		
GUENIOT	} Clinique obstétricale.	
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ..		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Stomatologie.
RUPPE	Microbiologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR JULIETTE SCHERRER

*Ancien Interne des Hôpitaux
Ancien Chef de Clinique à la Faculté*

Son appui intelligent et sûr nous
fut précieux dès le début de nos
études médicales.

Qu'elle trouve ici l'expression
de notre indéfectible attachement.

AU DOCTEUR PAUL BRAUN

*Officier de la Légion d'Honneur
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté*

Que l'amitié dont, en toutes circonstances, il a su m'entourer largement, trouve ici son écho dans la certitude de mon dévouement et de son attachement profond.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)

LE PROFESSEUR CLERC

LE DOCTEUR PAISSEAU

LE DOCTEUR LEVY-SOLAL

LE DOCTEUR BABONNEIX

Qu'ils veuillent bien trouver ici
un témoignage de gratitude pour
les égards dont ils m'entourèrent
et l'estime en laquelle ils daignè-
rent me tenir.

A M. LE DOCTEUR ROGUES DE FURSAC

*Chevalier de la Légion d'Honneur
Médecin-Chef à l'Asile de Villejuif*

Qui m'honora de sa rare amitié
et me garda sous le charme d'une
vaste culture et d'une philosophie
un peu désabusée, que maniait, en
se jouant sans bruit, une pensée
profonde à l'ironie feutrée.

A M. LE DOCTEUR P. JACOB

Médecin des Hôpitaux

Qui m'a largement dispensé les
marques d'intérêt et voudra bien
trouver ici l'expression de ma très
vive reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR R. DEBRÉ

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Qu'il daigne trouver ici exprimée une très délicate et très vive gratitude.

A M. LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

*Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur
Président du Jury*

En témoignage de profonde reconnaissance pour l'actif intérêt qu'il m'a toujours porté, pour la bienveillance souriante et affectueuse qu'il n'a cessé de me prodiguer.

temps auparavant et qui semble augmenter de volume rapidement.

Un examen immédiat ou des examens ultérieurs font découvrir d'autres hypertrophies ganglionnaires, dans l'aisselle du même côté, puis de l'autre côté du cou, dans l'aisselle correspondante, dans les aines.

La radiographie montre des adénopathies médiastines.

La maladie évoluant, on voit la rate s'hypertrophier, un prurit ou d'autres manifestations cutanées apparaître, de la température à type de fièvre ondulante s'installer. La formule sanguine s'altère par un pourcentage accru des leucocytes, comprenant en grande partie des polynucléaires neutrophiles et par l'augmentation du nombre des éosinophiles.

Bientôt marquée par un syndrome de compression médiastinale, plus tard par une cachexie accélérée, l'affaire, procédant par bonds d'aggravation séparés par des périodes de ralentissement ou de stabilité, s'achemine inexorablement vers la mort dans un temps qui dépasse rarement deux années.

Telle est la forme de Lymphogranulomatose Maligne qu'enregistrèrent les premiers observateurs et qu'on peut tenir encore comme classique.

Au fur et à mesure que la maladie fut mieux connue, que son dépistage se fit avec plus de certitude et de précocité, on nota des aspects assez particuliers. Parmi ceux-ci les localisations pulmonaires, celles qui sont en apparence primitives, figurent comme singulièrement intéressantes en raison des problèmes diagnostiques cliniques extraordinairement difficiles et délicats qu'elles posent.

C'est à ce point de vue que nous avons cru devoir tenir comme digne d'intérêt une observation due à l'extrême bienveillance de notre maître, M. le Dr

JACOB — et recueillie au Centre de Triage de l'Hôpital St-Antoine — dans laquelle, à une ombre pulmonaire longtemps solitaire et d'abord de nature indéterminée, puis reconnue hodgkinienne, se substitua une image de spéléonque.

L'OBSERVATION

M. Po..., né en 1896 et actuellement âgé de 40 ans, exerce le métier de chauffeur-livreur. D'aspect assez mince, il est cependant, à l'habitude, bien portant, même robuste et effectue sans fatigue un travail pénible. Les fièvres éruptives de l'enfance mises à part, il ne confesse aucun passé pathologique.

Il contracte la syphilis en janvier 1934 (chancre pénien). La maladie précocement diagnostiquée est traitée aussitôt à St-Louis (novar, arqueritol, iodure). Le B. W. n'a jamais été positif.

Fin décembre 1934, Po... fait un incident pulmonaire banal avec toux et expectoration et étiqueté rhume. Il n'y prête pas autrement attention et poursuit son travail, mais la toux et l'expectoration persistent, s'installent et, en avril 1935, dans les crachats du matin, le malade constate la présence de quelques filets de sang. Il en parle à son médecin traitant de St-Louis, qui lui conseille de se faire examiner sans tarder dans un service spécialisé. C'est dans ces conditions que Po... prend contact avec le Centre de Triage de l'Hôpital St-Antoine, le 26 avril 1935.

Des examens pratiqués, il résulte que la stéthocousie est muette et que dans les crachats, on ne trouve aucun bacille de Koch.

Sur la radiographie (n° 1), on relève une ombre à

contours un peu flous, mais assez bien délimités, juxta-médiastinale droite, ayant l'aspect des deux tiers d'un cercle, située dans la moitié supérieure du champ pulmonaire. En son point le plus saillant, elle est séparée de trois centimètres et demi du bord costal.

Cette ombre exceptée, le cliché est normal.

Après avoir évoqué successivement la possibilité d'une néoplasie et d'une lésion spécifique, on met le malade en surveillance et il reprend ses occupations comme à l'accoutumée. Il continue à toussoter et à crachoter, mais son entrain et sa vigueur restent intacts.

En juin 1935, une seconde radiographie montre une image identique à la première, un peu agrandie. A la même époque, un examen de crachats est encore négatif.

En août 1935, deux faits nouveaux se produisent. Le malade note d'abord que son expectoration change. A l'expectoration banale, verdâtre, muco-purulente, se substituent à plusieurs reprises des crachats numulaires, exclusivement constitués par du pus verdâtre, assez épais. Cette production de type vomical cesse spontanément et progressivement vers la fin du mois. Les crachats reprennent leur aspect muco-purulent antérieur.

Par ailleurs, Po... voit apparaître, à la partie supérieure de l'hémithorax droit, près de l'articulation sterno-claviculaire, une nodosité, d'abord grosse comme un pois, puis comme un haricot, indolente, ferme, non adhérente à la peau qui n'est pas modifiée à son niveau.

Cette nodosité grossit lentement, en même temps qu'elle se déplace vers l'extérieur. Quand elle est parvenue à l'extrémité externe de la clavicule, elle a atteint la taille d'un œuf de pigeon.

Synchroniquement à cette migration se développe une adénopathie axillaire dextre.

Vers le milieu de novembre 1935 se développent des adénopathies axillaires senestres.

Fin novembre 1935, Po... a, pour la première fois, l'impression — très vague d'ailleurs — de se sentir un peu moins vigoureux qu'à l'habitude et de s'es-souffler assez facilement. Et les choses en étaient là : adénopathies bi-axillaires et sus-claviculaire droite avec hyposthénie et hypopnée, lorsqu'un soir, étant assis chez lui, Po... est pris d'une quinte de toux, a un malaise et, brusquement, perd connaissance et tombe sur le sol. Il revient bientôt à lui, n'ayant conservé aucun souvenir de l'incident.

Il se rend le lendemain à l'hôpital pour exposer son aventure. C'est alors qu'on note les adénopathies et qu'on fait entrer le malade dans le service le 2 décembre 1935.

L'examen direct des crachats ne révèle aucun bacille tuberculeux, non plus que l'examen après homogénisation, non plus que — ultérieurement — l'ensemencement sur milieu œuf-asparagine-vert malachite.

Le cliché radiographique montre une extension de l'ombre thoracique : elle couvre presque la moitié du champ pulmonaire droit, est devenue irrégulière et va s'évanouissant vers le sommet (n° 3, 30 novembre 1935).

La formule sanguine est alors la suivante :

Hémoglobine	65 %
G. R.	3.900.000
G. B.	6.600
Polynucléaires	79
Eosinophiles	0
Basophiles	0

Grands Mono.	8
Moyens Mono.	5
Lymphocytes	8

Un ganglion axillaire gauche est prélevé par biopsie. Après que nous en eûmes fait la lecture histologique, afin d'éviter toute erreur ou interprétation abusive, nous en demandâmes la vérification à M. le Dr DELARUE qui, avec une complaisance et une urbanité dont nous le remercions très chaleureusement, mit tous ses soins à un nouvel et minutieux examen des coupes. Et tel fut le résultat de l'analyse :

L'architecture générale du ganglion est partiellement conservée. Toute une partie de l'organe est occupée par des lésions inflammatoires sub-aiguës, avec dilatation des sinus marginal et médullaire. Il existe une métamorphose macrophagique de l'endothélium des sinus comme de beaucoup d'éléments réticulaires.

On observe en outre de larges plaques dans lesquelles la structure du ganglion est profondément modifiée et qui sont avant tout caractérisées par une sclérose assez dense.

Dans cette sclérose s'observent des éléments cellulaires divers groupés en îlots relativement circonscrits par les fibres collagènes, ou en nappes assez diffuses. Ces éléments sont extrêmement polymorphes : polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plasmocytes, cellules mono ou multinucléées garnies de granulations cytoplasmiques acidophiles ; enfin, parmi ces cellules polymorphes, se voient de nombreux éléments volumineux dont plusieurs, de plus grande taille, pourvus d'un noyau bourgeonnant très chromophile, réalisant l'aspect caractéristique des cellules de Sternberg.

Tout cet ensemble constitue l'image typique de la

Lymphogranulomatose Maligne de Paltauf-Sternberg.

Il convient de signaler que le centre des plaques lymphogranulomateuses les plus volumineuses est occupé par une zone plus ou moins étendue de nécrose, nécrose souvent incomplète et dépourvue de leucocytes polynucléaires altérés.

Trois ou quatre jours après cette intervention, apparaît brusquement et se développe rapidement un syndrome de compression médiastinale : œdème de la face, de la cage thoracique, de la verge, des bourses, avec circulation collatérale très marquée et dyspnée intense.

La radiothérapie est instituée d'urgence : elle est commencée le 16 décembre : alternances quotidiennes de champ pulmonaire droit et de champ sus-claviculaire droit, 500 R., avec un total de 3.500 R. par champ.

Le 18 décembre, la graphie montre déjà une diminution de l'opacité pulmonaire (Cliché n° 4). Sous l'action de l'irradiation, l'amélioration du patient est rapide. On voit rétrocéder les œdèmes et la dyspnée.

Pourtant, et malgré le traitement qui se poursuivra jusqu'au milieu de février 1936, d'autres adénopathies se développent : le 25 janvier, une sus-claviculaire senestre, le 5 février, une mammaire gauche, puis une cervicale droite, puis un véritable collier sous-maxillaire.

La graphie n° 5 du 3 janvier révèle l'éclaircissement de l'ombre thoracique — toujours aussi étendue — et en outre l'apparition d'un tracé circulaire, d'environ quatre centimètres de diamètre, centré au croisement de la limite du tiers moyen et du tiers supérieur du champ pulmonaire droit et de la verticale médiane de ce champ.

Sur la graphie n° 6 du 13 janvier, l'image circulaire s'accroît, l'opacité est stationnaire, sauf en une

zone, large comme une pièce de cinq francs (d'autrefois) où elle s'est notablement accentuée — d'ailleurs transitoirement.

La graphie n° 7 du 20 janvier révèle la disparition de cette tache opaque, la persistance du tracé circulaire et de l'ombre au même taux d'intensité, il en va de même des radios n° 8 et n° 9 des 3 février et 12 mars 1936.

Le 14 mars, l'examen de Po... montre l'apparition d'une masse importante axillaire droite et d'une autre, hémisphérique, incluse sous les muscles, à la base de l'hémithorax droit, en arrière de la ligne axillaire postérieure, au-dessus du rebord costal inférieur.

Quelques applications radiantes sont effectuées du 16 au 30 mars.

Un examen direct des crachats effectué à cette époque n'a révélé aucun bacille de Koch.

Fin avril 1936, apparaît à l'insertion du deltoïde droit une masse d'abord nodulaire, puis cylindrique, grosse et longue comme un index d'adulte, fortement fixée dans la profondeur et comme adhérente à l'os, et tout un essaimage de petits nodules intradermiques, gros comme des haricots, répandus sur le thorax antérieur et sur les flancs. On en compte bien une vingtaine. Sous l'action du traitement, échelonné du 23 avril au 25 juin, ils disparaissent pour laisser à leur niveau une tache pigmentée.

En mai 1936, un des ganglions de l'aisselle dextre prend un aspect furonculaire, se ramollit et suppure : la quantité de pus est malheureusement insuffisante pour effectuer une inoculation. Vers cette même époque réapparaissent les expectorations à type de vomique déjà notées pendant le mois d'août 1935.

Deux ou trois fois par vingt-quatre heures, le malade a brusquement une sensation de picotement

dans la gorge qui lui donne envie de tousser. Pour faciliter l'expectoration, il se couche sur le côté gauche, puis sur le dos et, plus facilement alors, il émet trois ou quatre crachats constitués par du pus en nature. En même temps, il a une sensation brève d'étouffement.

La radiographie n° 10 du 26 mai 1936 présente un grand intérêt. L'opacité thoracique s'est accentuée et la ligne circulaire précédente limite alors maintenant une surface claire à limite inférieure linéaire et horizontale ; c'est une image de caverne hydro-aérique.

Les crachats sont bacillifères.

La formule sanguine du 2 juin est la suivante :

Hémoglobine	65 %
G. R.	3.100.000
G. B.	11.000
Polynucléaires	81
Eosinophiles	0
Basophiles	0
Gsands Mono.	4
Moyens Mono.	5
Lymphocytes	10

L'état général est mauvais. De décembre 1935 à juin 1936, le malade a perdu 15 kg., poids considérable pour la corpulence du sujet.

Au début de juillet 1936, un essoufflement d'abord léger, insidieux, puis plus marqué, est noté par le malade, qui vient consulter le 17 juillet.

On trouve alors un épanchement thoracique gauche.

On retire 300 cc. environ de liquide citrin, légèrement louche, à reflets verdâtres très accusés. Le Rivalta est positif.

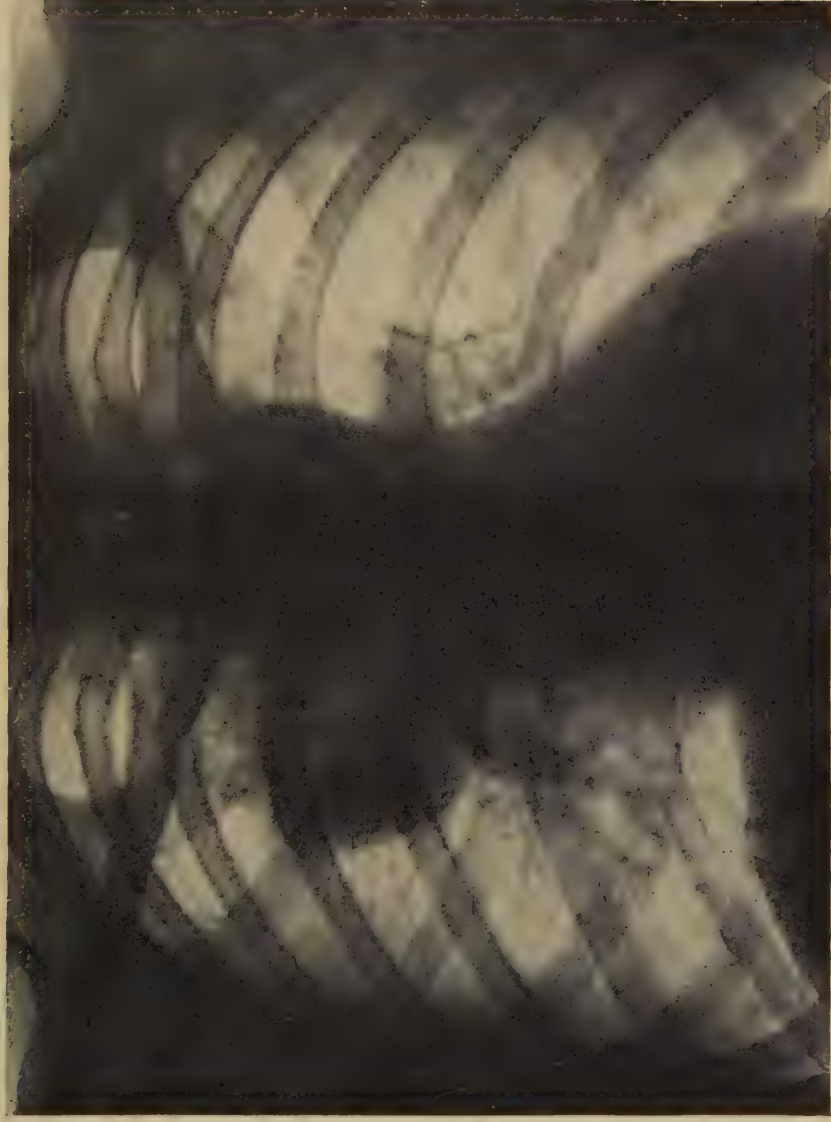
Le culot de centrifugation est peu abondant, légèrement hémorragique.

L'examen histologique montre des globules rouges très altérés et des cellules très abondantes : les unes presque réduites à leur noyau avec un mince croissant protoplasmique, offrent les caractères des lymphocytes, les autres, plus nombreuses, sont plus volumineuses et à type de cellules épithéliales. Il n'y avait pas de bacilles de Koch à l'examen direct. Deux cobayes ont été inoculés.

Malgré la ponction évacuatrice et sauf une très brève et très légère sédation de la dyspnée, l'essoufflement persiste, puis progressivement croît et s'amplifie. A l'hôpital, où le malade est entré, on voit le patient constamment assis sur son lit, pâle, amaigri, anhélant, ne mangeant plus que sur les exhortations bienveillantes des infirmières. Les quelques rares crachats muco-purulents qu'il émet sont recueillis et inoculés à des cobayes (27-7-36). Avec la nuit, un peu de calme arrive et il dort ou somnole quelques heures ; mais bientôt cette faible rémission nocturne lui est refusée, le malade, les yeux exorbités, constamment et de plus en plus cherche l'air, étouffe ; seule la morphine amène quelque repos et l'état s'aggravant rapidement, l'exitus survient le 3 août 1936 aux premières heures.

Dans l'ascendance de Po... on retrouve : une mère décédée à 38 ans d'une affection stomacale (elle était robuste et son fils ne l'avait jamais vu alitée), un père, actuellement âgé de 74 ans, atteint d'un catarrhe pulmonaire compatible avec un état de santé apparent suffisant ; des grands-parents paternels qu'on a toujours connus bien portants.

Po... était marié. Sa femme, d'aspect souffreteux est peu résistante et vite fatiguée. Très fréquemment elle s'enrhume, tousse, contracte des laryngites, des bronchites et à plusieurs reprises le médecin lui a



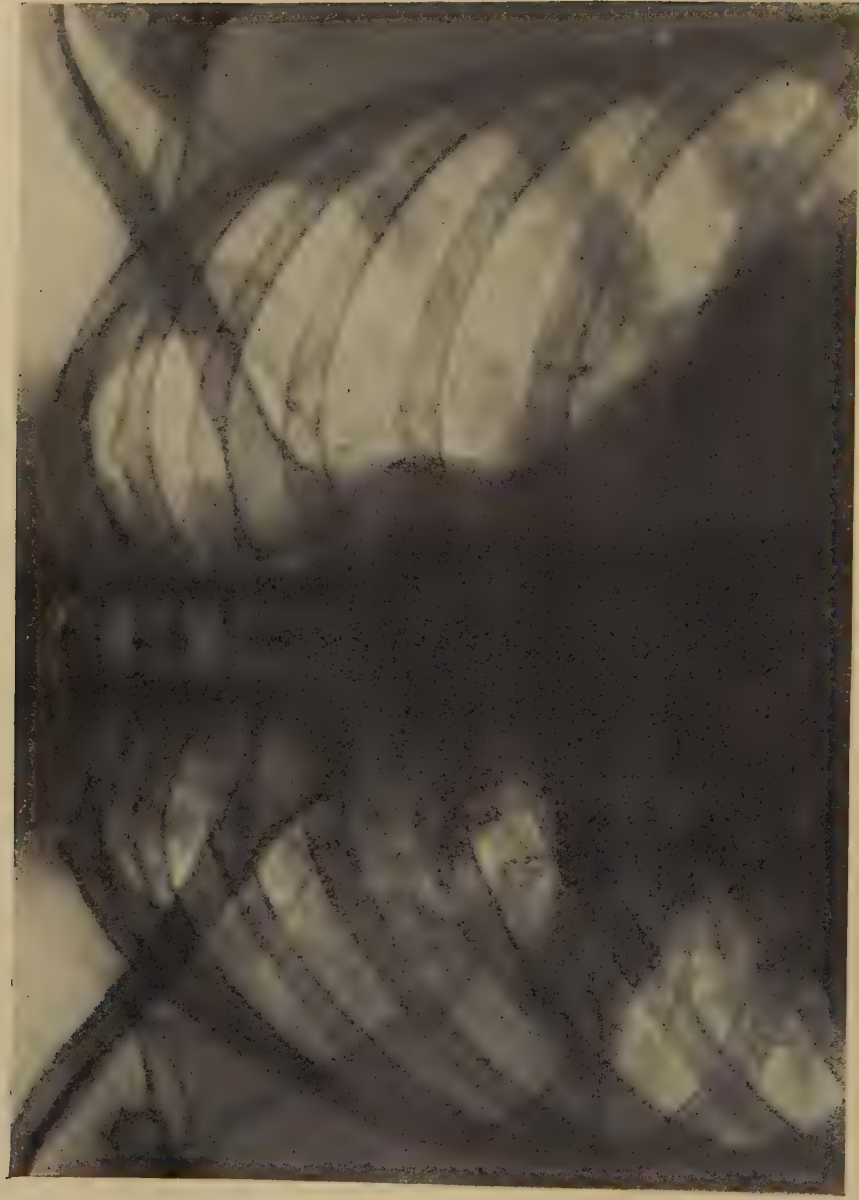
Radio N° 1



Radio N° 3



Radio N° 6



parlé de « réactions pleurales sèches ». Pourtant, au moment où elle fut examinée dans le service durant la maladie de son mari, ni la stéthacousie, ni la radioscopie, ni la radiographie, ne révélèrent quoi que ce soit d'anormal.

Le ménage Po... n'avait qu'une fille de 16 ans, actuellement robuste. Mais cette enfant avait fait une broncho-pneumonie à l'âge de 18 mois, une congestion pulmonaire à 6 ans. Tous les hivers elle contractait plusieurs bronchites. Vers 9 ans, on parla d'adénopathie trachéo-bronchique et, vers 12 ans, un certain état congestif du poumon la fit envoyer à Hendaye pour sept mois.

*
**

Encore qu'il ne soit pas directement rattaché à l'objet de cette thèse, nous croyons devoir mentionner ici un fait qui n'est pas sans intérêt.

Madame Po..., malgré la suspicion que faisait peser sur elle son état de chétivité habituelle, avait paru après la triple analyse stéthacoustique, radioscopique et radiographique, faire la preuve de son parfait état sanitaire. Or, cinq semaines environ après la mort de son mari, ne se sentant pas bien, elle vint consulter le Docteur JACOB. Examen, ponction exploratrice : Madame Po... était atteinte d'une pleurésie séro-fibrineuse.

L'histoire de ce ménage s'aligne à la suite de cent autres pareilles.

Tant que l'un des conjoints est malade, l'autre — la femme le plus souvent — « tient ». L'espérance fouille la résistance. Survient le décès. La douleur, le chagrin, les haines familiales qu'éveille l'héritage, les bouleversements souvent extrêmes qu'apporte la disparition de celui qui assurait la

situation sociale, font que dans un délai qui n'excède guère deux mois, la tuberculose apparaît.

Il y a là une longue théorie de conjonctures que l'appui du grand nombre tend à élever à la dignité d'une loi pathologique. Résistance paradoxale de l'organisme tant que dure la lutte, intervalle libre de cinq à huit semaines, éclatement de la bacillose : trinôme bien curieux dont le mécanisme, s'il était connu, apporterait à la notion de « terrain » des horizons singulièrement vastes.

Contentons-nous de souligner ici, après tant d'autres — notamment M. RIST, notamment M. BRAUN — qui dans le service du Professeur BEZANÇON y insistait tout particulièrement — l'action étonnamment déprimante, anergisante, des perturbations d'ordre psychique — intellectuelles et surtout affectives — qui dans leur cheminement sournois, leur action silencieuse, sont peut-être bien autrement graves, bien autrement sévères que le surmenage physique et les tapageurs excès musculaires, et qui méritent de figurer en toute première ligne parmi les causes occasionnelles de l'explosion bacillaire.

PROTOCOLE D'AUTOPSIE

Après ablation du plastron costal on fait les constatations suivantes :

A droite, le poumon adhère en totalité à la paroi et cette adhérence est tellement intime dans la région supéro-interne que l'isolement ne s'y peut effectuer qu'en réséquant une côte et en en « sculptant » deux autres.

A gauche, le viscère est libre sauf dans la région externe de la base où la plèvre, fortement épaissie,

jaunâtre, tomenteuse, limite une cavité — actuellement aplatie — de la dimension d'une large paume de main, et ne contenant que quelques cuillerées à café de liquide purulent.

La masse cardio-pulmonaire extirpée, on note :

Le poumon droit est parsemé sur toute sa surface de granulations grises de la taille d'un grain de mil. Ses scissures sont symphysées. Il présente à sa partie supéro-interne, en avant de la trachée, une masse gris-rougeâtre qui, à la palpation, se révèle d'une dureté lardacée, cartilagineuse, vers le devant, dépressible et rénitente vers le dehors. On devine qu'elle est creusée d'une cavité.

Par une section on ouvre cette cavité. Elle est vide. La paroi intérieure, sensiblement dans tout l'hémisphère externe, est anfractueuse, gris-jaunâtre, recouverte d'une couche caséuse. Elle est plus régulière au contraire, presque lisse, dans tout l'hémisphère interne.

Par d'autres coupes on établit qu'en somme la spelonque est limitée par une coque qui, vers le parenchyme, est assez mince et qui, au contraire, vers le médiastin, est très épaisse et se confond avec la masse fibreuse hodgkinienne.

Coupé selon un plan vertical frontal dans sa partie postéro-externe, ce poumon, sur la section, a la coloration gris-rosé d'un viscère emphysémateux. Il est semé d'une multitude de granulations, les unes isolées, les autres groupées en corymbe, offrant l'aspect de granulations tuberculeuses. Elles sont plus confluentes dans le lobe supérieur.

Le poumon gauche est œdémateux. La pression fait sourdre de la spume en abondance. La totalité du parenchyme et plus spécialement les régions moyenne et inférieure, est criblée de granulations identiques aux précédentes, séparées les unes des autres sauf

dans la région scissurale externe où l'on trouve quelques éléments groupés en corymbe. En plusieurs points on trouve de véritables tubercules, de la taille d'un petit pois, à centre caséeux.

La *plèvre* est fortement épaissie, singulièrement au droit de la poche purulente.

Les *reins* sont d'apparence normale.

Le *foie* présente avec discrétion une disposition muscade.

La *rate* porte une plaque blanche, un peu déprimée, de la dimension d'une pièce de cinquante centimes environ. Bien qu'elle ait eu l'aspect d'un infarctus blanc cette lésion se révéla à la coupe purement corticale. C'est une plaque de péricapnite. Sauf cette particularité, la rate est normale en apparence quant à son aspect, sa section, son poids (150 grammes). Elle ne paraît rien déceler d'hodgkinien.

Le *cœur* est légèrement dilaté. Il est encombré de caillots rouges.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Comme précédemment, notre examen histologique a été soumis à la nécessaire vérification de M. le Docteur DELARUE qui, avec une obligeance et une cordialité renouvelées, relut attentivement les coupes et corrigea en dernier ressort les différentes analyses auxquelles nous nous étions livré.

L'examen microscopique a porté sur les deux poumons, les ganglions inter-trachéo-bronchiques et la rate.

LE POUMON DROIT a fait l'objet d'une étude toute spéciale. Divers fragments ont été prélevés. A savoir :

1° *Paroi de la cavité* (côté de l'hémisphère externe) ;

2° *Paroi de la cavité* (côté de l'hémisphère interne, là où cette paroi est accolée et intimement unie au médiastin).

3° *Ganglions trachéo-bronchiques adjacents.*

4° *Parenchyme pulmonaire* apical juxta-cavitaire.

5° *Base pulmonaire.*

LE POUMON GAUCHE, également étudié, n'a été l'objet que d'un seul prélèvement (fragment à la base).

1) *Paroi de la cavité* (côté de l'hémisphère externe)

Elle est faite, essentiellement d'une sclérose extrêmement dense formée de gros faisceaux collagènes accolés, qui sont parfois séparés par des zones d'une trame fibreuse à mailles grêles et serrées.

Dans cette sclérose dense se voient, de place en place, des groupes plus ou moins larges d'éléments cellulaires constitués par quelques polynucléaires, quelques plasmocytes et surtout par de volumineux éléments à noyau très chromophile, bourgeonnant, entouré d'un protoplasma inégalement coloré.

Ces îlots réalisent l'aspect caractéristique des îlots lymphogranulomateux tels qu'on les observe dans les lésions relativement anciennes, très fibreuses, au stade dit « dystrophique » de FABRE.

Parmi les faisceaux collagènes se voient aussi de petites plages, pauvres en cellules, mais parsemées de vacuoles de forme anguleuse ou lancéolée qui traduisent l'existence d'une infiltration lipoïdique ou de cristaux d'acides gras.

Ces substances sont sans doute la conséquence de processus parcellaires de nécrose liés à l'évolution des lésions hodgkiniennes.

Au contact même de la cavité, séparant celle-ci de la paroi fibreuse très dense, existe une couche plus ou moins large de substance nécrotique dont

les caractères sont ceux d'une nécrose caséuse plus ou moins complète.

Ce caséum — nous insistons sur ce fait — est en contact direct avec le tissu fibreux ; aucun groupement cellulaire particulier ne l'en sépare ; nulle part on ne peut déceler, même à titre d'ébauche, la moindre organisation folliculaire, la moindre trace de cellules épithélioïdes, ou de cellules de LANGHANS.

La nature supposée de cette nécrose caséuse est confirmée par la coloration des coupes, à l'aide de la méthode de Ziehl. Cette étude histo-bactériologique montre en effet l'existence de nombreux bacilles acido-éthylorésistants ayant l'aspect et la disposition de bacilles de Koch. Ceux-ci, parfois isolés, sont le plus souvent observés en amas compacts comme si une véritable pullulation locale avait été réalisée.

Fait important, les bacilles tuberculeux sont strictement cantonnés à cette zone de la paroi caverneuse, constituée par de la nécrose caséuse. La paroi fibreuse elle-même, comme les îlots granuleux, en sont absolument dépourvus.

2) *Paroi de la cavité* (côté de l'hémisphère interne)

Les coupes de cette région réalisent à peu près une image identique à celle des coupes précédentes. Même zone de nécrose caséuse superficielle associée à un réseau très dense et grossier, immédiatement sous-jacent, de fibrine hyalinisée, se continuant en certains points avec la sclérose collagène périphérique. Même intense sclérose surtout, dont les limites sont fort difficiles à tracer en raison de la continuité qu'elle présente avec le tissu médiastinal voisin.

Les foyers de granulomatose sont peut-être plus nombreux encore que dans l'hémisphère externe.

Ils sont également typiques. L'examen histo-bactériologique révèle là encore la même présence de bacilles de Koch, exclusivement cantonnés à la zone de nécrose caséuse.

3) Ganglions trachéo-bronchiques

Des coupes pratiquées aux dépens de formations médiastinales que l'examen macroscopique pouvait faire tenir pour des ganglions lymphatiques montrent qu'il s'agit bien de ces organes.

Cette certitude est acquise par l'abondante sidéro-anthraxose qui s'y trouve, et par elle seulement.

L'architecture du ganglion normal a, en effet, complètement disparu et l'on ne retrouve plus que des processus pathologiques. Il s'agit de deux ordres de lésions associées au point que se trouvent au voisinage immédiat les unes des autres : d'une part, des lésions de lymphogranulomatose tout à fait typiques, particulièrement riches en cellules éosinophiles, d'autre part des lésions de tuberculose fibro-caséuse ou caséuse et folliculaire.

Une même atmosphère fibreuse, collagène ou hyaline extrêmement dense englobe ces deux ordres d'altérations adjacentes. Elle dépasse certainement l'aire des ganglions médiastinaux.

Il nous semble important de signaler qu'on trouve des nerfs de grand diamètre inclus dans ce tissu fibreux et que certains d'entre eux, même, sont, semble-t-il, envahis par le processus lympho-granulomateux sous formes d'éléments cellulaires polymorphes engainant les *vasa nervorum*.

4) Rate

L'ensemble de la rate est occupé par des lésions de stase avec hémato-microphagie. On note également un certain degré de sclérose funiculaire, tra-

béculaire et capsulaire. De plus, dans certaines zones s'observent des lésions absolument typiques de granulomatoses : cellules réticulaires, tuméfiées à noyau bourgeonnant et granulome polymorphe.

Enfin, en un seul point sur les coupes examinées, a été trouvé un nodule folliculaire à centre caséux.

5) *Fragment de la base du poumon droit*

L'étude histologique montre que le parenchyme pulmonaire en ce point est le siège d'altérations importantes de type exsudatif. Se sont des foyers acineux ou lobulaires, confluents, d'alvéolite fibrino-leucocytaire. Certains d'entre eux sont nécrosés en leur centre et réalisent de ce fait l'aspect de foyers tuberculeux exsudatifs très récents. Il n'existe aucune lésion de lymphogranulomatose.

6) *Fragment de la partie supérieure
du poumon droit*

Il montre des lésions fort différentes qui sont constituées par des foyers tuberculeux acineux folliculaires et fibreux, à centre occupé par une zone de sclérose hyaline ou par une nécrose caséuse, calcifiée, anthracosique ou surchargée de lipoïdes. Entre ces foyers peu nombreux, à contours nets, le parenchyme pulmonaire est altéré par des lésions d'emphysème ou de pneumonie réticulée hyperplasique fibreuse avec hyperélastigénèse.

Tout cet aspect répond en somme très exactement à des lésions fort anciennes qui constituent ici, en raison de leur siège, le substratum d'un foyer d'Aschoff-Puhl, de tuberculose abortive.

7) *Fragment de la partie inférieure
du poumon gauche*

Ce fragment ne révèle que des lésions fort discrètes de congestion, de stase, d'œdème, associés

à quelques phénomènes de diapédèse leucocytaire et de mobilisation macrophagique qui viennent prouver que ces lésions ont une signification vraiment pathologique et ne sont pas seulement agoniques.

Complétons cette observation par le résultat des inoculations aux animaux de laboratoire.

*
**

I°) Inoculation du 18 juillet, en partant de liquide pleural, de deux cobayes avec respectivement 5 cc. de matériel.

L'un d'eux vit encore.

L'autre est mort le samedi 3 octobre 1936. Son autopsie montra un énorme foie avec lésions caséeuses multiples, de l'ascite, une rate et des poumons criblés de granulations, enfin un ganglion, à la quadrifurcation de l'aorte, très caséeux. On retrouva des bacilles de Koch dans toutes ces lésions.

II°) Inoculation du 27 juillet 1936, d'un cobaye avec environ 2 cc. de crachats.

L'animal est mort le 1^{er} septembre 1936. Il avait un chancre au point d'inoculation, avec le ganglion correspondant gros et caséeux, un foie criblé de granulations. Les bacilles de Koch étaient présents dans toutes ces lésions. L'ensemencement sur milieu de Pétragnani fut positif.

*
**

De ces divers documents il résulte qu'il s'agit d'une Granulomatose Maligne ayant débuté par une lésion pulmonaire radiologique sans participation visible du médiastin, lésion qui est restée unique, solitaire pendant au moins quatre mois et probablement pendant beaucoup plus longtemps, qui, ulté-

rieurement, ne s'est accompagnée ni de prurit, ni d'éosinophilie sanguine, mais en revanche d'une efflorescence cutanée d'une remarquable luxuriance, qui s'est excavée ultérieurement, peut-être sous l'action d'un processus bacillaire caséifiant très aigu et qui s'est accompagnée — à la phase terminale de la maladie — d'une généralisation granulique.

II

LES DIVERS INTERETS PRÉSENTÉS PAR L'OBSERVATION

L'observation que nous rapportons présente tout d'abord quelques particularités.

Notons en premier lieu qu'aucun des hémogrammes ne révéla d'éosinophilie. Le fait est relevé assez souvent. C'est ainsi que P. JACOB le mentionna dans une observation qu'il présenta à la Société Médicale des Hôpitaux en 1923. Au cours de la discussion qui suivit cette communication, le Professeur DEBRÉ exprima que les modifications de la formule sanguine sont loin d'être indispensables pour établir le diagnostic du syndrome de Hodgkin.

P. CHEVALLIER et J. BERNARD, dans leur monographie, écrivent que l'éosinophilie n'est pas constante et qu'on ne la trouve nette que dans la moitié des cas.

Goïa, au XXII^e Congrès de Médecine, ayant étudié les formules sanguines de 90 lymphogranulomateux, écrit que celles-ci sont très variables et qu'il n'y a pas de modification pathognomonique car les hémogrammes tenus pour caractéristiques peuvent se rencontrer dans d'autres affections de l'appareil lymphatique.

Les modifications sanguines, qui lui paraissent le mieux venir en aide au diagnostic, sont rangées par l'auteur dans l'ordre suivant :

Lymphopénie relative	61 %
Polynucléose globale	57 %
Anémie modérée	50 %
Eosinophilie absolue	48 %
Neutrophilie	46,6 %
Leucocytose	46,4 %
Surplaquettose	35 %

*
**

En second lieu il faut retenir qu'à aucun moment de l'histoire de la maladie on ne releva la moindre trace de prurit. L'importance de ce symptôme a connu des fortunes diverses. Tenu pour un signe majeur, FAVRE et COLRAT lui accordent une dignité si haute qu'ils le font figurer dans la définition même qu'ils proposent de la maladie.

Divers auteurs l'estiment au contraire d'un intérêt très secondaire ; et de l'une à l'autre extrémité existe une gamme d'intermédiaires que reflète la monographie de P. CHEVALLIER et J. BERNARD où figurent les statistiques de divers auteurs. C'est ainsi que FAVRE et COLRAT estiment à 85 le pourcentage des cas où on le rencontre, WEINDERG à 75, FAVRE (1930) à 70, COLE à 40, BURNAAM et CURTIS à 32, ROLLESTON à 25, DESJARDIN et FORD à 9.

Pour MÉNÉTRIER et Madame BERTRAND-FONTAINE il existe un si grand nombre d'observations dans lesquelles manquent prurit et éosinophilie que l'appellation de FAVRE et COLRAT d'adénie éosinophile prurigène leur paraît tout à fait injustifiée.

*
**

En troisième lieu, l'observation est encore digne d'intérêt par la luxuriance des *manifestations cutanées*. Cette multitude de nodules, dont la peau du malade fut littéralement criblée, a frappé M. le Doc-

teur SOLOMON qui traite le malade dans son service de radiothérapie à l'Hôpital Saint-Antoine. Il ne se souvenait pas avoir relevé chez ses malades des manifestations aussi intenses et il lui semblait que de telles lésions n'avaient été que bien rarement mentionnées dans la littérature médicale.

De fait nous n'avons trouvé qu'un seul exemple de pareil état de choses. Il est cité dans une thèse de MOUSSEAU datant de 1926 ; c'est l'observation V, se rapportant à un homme de 25 ans, M. L... M... :
« En août, on assiste à la formation de nodules
« cutanés dans la région mammaire, dans la région
« sous-pubienne, et en un mois le malade est litté-
« ralement « pommelé » de nodosités, de tumeurs
« cutanées variant entre une noix et un œuf. »

RARETE DES FORMES PULMONAIRES

Outre les particularités qui viennent d'être signalées, l'observation Po... trouve son intérêt dans sa rareté.

Etant éliminées les constatations d'autopsie, et compte étant seulement tenu de lésions pulmonaires cliniquement et radiologiquement décelables, il apparaît en effet à la lumière des statistiques que la presque totalité des manifestations thoraciques se traduisent par des localisations médiastinales et que c'est seulement au cours de l'évolution du mal, alors qu'il est connu et déposé, que le parenchyme se trouve touché, soit par un processus d'extension locale « en tache d'huile », soit par un processus métastatique donnant ainsi les diverses modalités lésionnelles décrites par WESSLER et GREENE.

Ce sont en réalité des manifestations médiastino-pulmonaires.

Au contraire les lésions hodgkiniennes sans connexions appréciables avec le médiastin sont d'une fréquence singulièrement mince, aussi Paul GIBERT écrivait-il : « Sur un total d'environ 80 cas de Granulomatose Maligne certaine, nous n'avons relevé que 7 fois des lésions pulmonaires dont nous vous soumettrons les radiographies dans quelques instants. Il semblerait, d'après notre seule expérience, que les lésions du parenchyme pulmonaire — radiologiquement décelables — ne s'observaient que dans 1 cas sur 10 environ de Granulomatose Maligne. Les observations n'en paraissent pas très nombreuses car dans l'important travail de BABIANTZ sur la Granulomatose Maligne l'auteur n'en a observé personnellement que 2 cas. »

Et l'auteur communiquait à ses collègues une série de radiographies se rapportant à 7 observations.

La nécessité de faire connaître ces formes pulmonaires peu communes s'est traduite dans un article de Henri DURAND où sont mentionnées des observations de COLRAT et de P. JACOB.

RARETE DES FORMES PULMONAIRES PRIMITIVES

Plus rares encore sont les manifestations en apparence primitives du processus hodgkinien sur le parenchyme pulmonaire.

TAPIE, dans la discussion des rapports au XXII^e Congrès de Médecine, dit que les formes thoraciques sont presque toujours des formes médiastino-pleurales ou médiastino-pelviennes. Jean BERNARD écrit : « Autant les pleurésies sont courantes, autant

« les localisations pulmonaires sont rares... au contraire l'atteinte uniquement primitive du parenchyme pulmonaire par la granulomatose est l'exception. Les cas connus et histologiquement certifiés s'en comptent par unités. »

BELOT, au cours de la discussion qui suivit la présentation des 7 observations de Paul GIBERT, dit : « Mais la forme pulmonaire d'emblée est exceptionnelle et, pour ma part, je ne l'ai jamais observée ; chez les malades que j'ai examinés elle est tousjours apparue après les ganglions. »

BABAÏANTZ, dans sa thèse, dit, page 20 : « ...d'autre part, des lésions extra-ganglionnaires à notre connaissance toujours secondaires (1) aux foyers ganglionnaires ont le même aspect... »

Dans l'observation I, de la thèse de MOUSSEAU, il s'agit d'un M. G..., blessé à la poitrine pendant la guerre et pensionné à 10 %. La fiche radioscopique mentionne la possibilité de deux lésions pulmonaires encadrant la blessure. Depuis cette époque, toux abondante sans jamais de B. K. Adénite granulomateuse en janvier 1924. Malheureusement l'observation cesse en décembre 1925 et l'on ne sait pas si les lésions vues à la radioscopie — intéressantes car leur précession aurait été très grande — étaient de nature hodgkinienne.

Dans une note de MM. Guy ALBOT, Philippe DECOURT et A. SOULAS, présentée par M. Noël FISSINGER, ces auteurs écrivent : « ...les masses pulmonaires circonscrites sans participation manifeste du médiastin, au moins radiologiquement, sont

(1) « Excepté le cas publié par Menetrier et Mme Bertrand-Fontaine où les auteurs prétendent avoir constaté que le « foyer médiastinal, pour une grande part extra-ganglionnaire, a évolué pour son propre compte envahissant localement par propagation les parois thoraciques et les plèvres ; les autres foyers ganglionnaires et cutanés sont apparus successivement. »

« exceptionnelles. Elles réalisent, cliniquement du
« moins, la forme pulmonaire de la Maladie de
« Hodgkin ». Et ils exposent l'observation suivante :

Mme L... (Berthe), âgée de 56 ans, présente vers juin 1925 une toux coqueluchoïde avec sensation de chatouillements laryngés. Ces phénomènes rétrocedent pour laisser place à une toux banale fréquente accompagnée de crachats gommeux. En même temps la malade se fatigue aisément, perd l'appétit, a des crises sudorales nocturnes et maigrit.

Vers janvier 1929 les troubles augmentent d'intensité et en novembre de cette même année la température monte à 38° tandis que des crachats sanguinolents apparaissent.

Une radiographie pratiquée le 27 novembre 1929 montre une obscurité arrondie, circonscrite à la partie moyenne du champ pulmonaire droit.

En décembre 1929, à la maison d'hospitalisation Dubois, où la malade est mise en observation, on ne décèle aucune adénopathie périphérique, sauf peut-être, du côté opposé à la tumeur, c'est-à-dire à gauche, un ganglion axillaire gros comme une petite noisette, dur et mobile sous le doigt.

Il n'y a pas d'éosinophilie sanguine, la réaction de Casoni est négative, en sorte que l'on porte le diagnostic probable d'épithélioma primitif du poumon.

Mme L... retourne chez elle et son état s'améliore — assez paradoxalement — d'une façon notable.

Mais en septembre 1930, l'adénite axillaire gauche augmente et la glande atteint la taille d'un petit œuf de poule.

Hospitalisée une deuxième fois à la Maison Dubois, en octobre 1930, on note alors une masse présternale gauche, sous-cutanée, dure, indolore, immobile, allongée transversalement sur 12 cm. et large de 3 à 4. Un sillon très net la délimite du sternum. Il existe en outre une réaction ganglionnaire et axillaire gauche assez marquée.

La radiographie montre que la tumeur intrapulmonaire a conservé son volume primitif. Elle siège au tiers moyen du champ pulmonaire droit vers sa partie interne. Les limites ne sont pas nettement dessinées : il existe une région périphérique un peu floue.

Sur les clichés antéro-postérieurs, la masse circonscrite est séparée de la paroi costale droite par une bande de tissu pulmonaire clair. Elle est tangente à l'ombre radiologique du médiastin ; cependant elle ne semble pas en émaner : elle est trop externe pour que l'on puisse parler d'une tumeur médiastino-pulmonaire. On note une légère obscurité de la région paratrachéale droite.

La *bronchoscopie* pratiquée avec un tube de 7×40 ne montre rien d'anormal et le *lipiodol* en injecte les bronches des trois lobes droits ; il n'y a aucune sténose bronchique.

L'examen histologique du ganglion axillaire gauche prélevé par biopsie donne les renseignements suivants :

La structure folliculaire du ganglion a disparu dans l'ensemble. La capsule est assez fortement scléreuse. La majorité de l'organe présente une hyperplasie lymphoïde diffuse uniforme sans aspect caractéristique. En un point périphérique, sous la capsule existent des aspects inflammatoires : on note en plusieurs points des amas pseudo-tumoraux de cellules testiculaires. Quelques polynucléaires disséminés entre les mononucléaires, quelques cellules de Sternberg typiques tignent le champ microscopique. Tous ces éléments sont séparés par des fibrilles collagènes plus ou moins denses selon les endroits.

Le diagnostic de lympho-granulomatose maligne ne saurait faire aucun doute. Le caractère localisé, parcelaire des lésions caractéristiques est un élément de plus en faveur de ce diagnostic.

Les auteurs commentant leur observation écrivent : « S'agit-il d'une localisation anatomique primitivement pulmonaire de la maladie de Hodgkin ? »

« Il serait téméraire d'oser l'affirmer dans notre
« cas, en l'absence de toute preuve anatomique, bien
« que la chose ne soit pas impossible. Cliniquement
« du moins, le caractère primitif révélateur de la
« lésion pulmonaire est manifeste. C'est même ce
« caractère, avec l'évolution lente, torpide, long-
« temps isolée, qui donne l'individualité propre de
« cette observation. En effet, pendant un an la masse
« circonscrite intrapulmonaire n'a guère varié de
« volume ni d'aspect ; pendant un an elle est restée
« l'unique localisation morbide et ne s'est accompa-
« gnée que de troubles discrets de l'état général.
« Ce n'est que longtemps après le début clinique
« que sont apparues les minimes adénopathies su-
« perficielles ». Les auteurs rappellent également
une observation de BLUM dans laquelle il existait
une masse pulmonaire arrondie du volume d'un œuf
et aucun ganglion périphérique ; l'évolution fébrile
dura cinq mois ; la malade mourut d'ictère grave ;
le diagnostic ne fut fait qu'à l'autopsie qui montra
des lésions granulomateuses dans les ganglions mé-
diastinaux, le poumon et le foie.

CARACTERE EXCEPTIONNEL DES FORMES EXCAVEES

Enfin les formes excavées de la Maladie de Hodgkin ont un caractère tout à fait exceptionnel. Paul GIBERT, dans sa communication déjà citée, écrit : « Les lésions pulmonaires, au cours de la granulomatose maligne, peuvent en effet simuler la tuberculose sous toutes ses formes, excepté peut-être le stade cavitaires... »

Ce n'est pourtant pas que les processus de nécrose

ne soient fréquents dans les différentes localisations du mal hodgkinien mais ce sont là des nécroses parcellaires, histologiques qui ne s'extériorisent guère cliniquement en raison de la rapidité de l'enkystement et de l'envahissement fibreux habituels.

Si l'on met à part une observation de P. PRUVOST, L. MALLET et HENRION, de 1933, sur une forme thoracique de Maladie de Hodgkin avec tumeur fluctuante et ulcérée de la région présternale, l'observation XII de la thèse de COLRAT où une petite spéléonque d'un poumon fut notée dans un cas de Granulomatose apparemment pure, mais où l'absence d'analyse histologique laisse un doute sur la nature exacte de cette cavité, l'observation V de la thèse de MOUSSEAU où les ganglions s'ulcérèrent en donnant une sérosité louche, abondante, d'odeur fétide, et l'observation de LORRAIN et RENDU où les ganglions donnèrent issue à un pus verdâtre contenant un diplobacille mobile gram-négatifs, si l'on met à part ces cas où l'excavation est à peine esquissée, ou douteuse, ou due à une action microbienne surajoutée, nous n'avons trouvé qu'une observation qui méritât vraiment le nom de Granulomatose Maligne excavée. Elle est due à deux auteurs américains : John S. BOUSLOG et W. Walter WASSON, et date de 1932. Elle nous a paru d'un intérêt assez grand pour mériter d'être reproduite dans son intégralité.

.....

Notre cas est exceptionnel en ce que des graphies prises périodiquement pendant la période du traitement, montrèrent la formation et le développement d'une caverne dans le poumon. En raison de la difficulté, précédemment mentionnée, de la distinction de la tuberculose et de la lympho-granulomatose maligne, cette caverne aurait pu être volontiers tenue pour être de nature bacillaire.

A côté de la biopsie, qui est d'une valeur concluante pour le diagnostic, il y avait ce que WHITAKER appelle le test de radiothérapie, qui est la rapide réduction des ganglions sous l'action radiante. MAC KAE est même plus emphatique que WHITAKER, il dit : « L'hypertrophie ganglionnaire de la maladie de Hodgkin fond presque à vue d'œil sous le traitement radiant. En fait, la diminution, sous l'action des rayons X, est presque pathognomonique. »

Des cas dans lesquels la Tuberculose a été reconnue comme une complication ont été rapportés par SCHREINER et MATTICK et WEBER.

T. B. et T. K. MENON rapportent un cas dans lequel Tuberculose et Maladie de Hodgkin existaient en même temps. Notre cas peut être analogue à celui-ci, et, ainsi qu'il l'a été suggéré précédemment, peut être considéré comme de la Tuberculose, sauf que, à la Nécropsie, le tissu prélevé à la limite de la caverne se montra lymphogranulomateux.

Une soigneuse revue de la littérature n'a pas permis de relever un autre cas analogue au nôtre, bien que WEBER, en février 1930, ait rapporté un cas diagnostiqué cliniquement et anatomiquement comme un cancer bronchique et dans lequel il mentionna la trouvaille radiologique dans la poitrine de ce qui était « probablement une cavité ».

Cette cavité ne fut pas retrouvée à l'autopsie. Ce fut seulement après l'examen microscopique des prélèvements d'autopsie que le diagnostic de Hodgkin fut fait, au lieu que notre patient nous fut envoyé pour un traitement radiothérapique pour Lympho-granulomatose Maligne. Toutes les constatations furent vérifiées à l'autopsie.

.....
G. M., fermier de 28 ans, vient consulter en 1924 pour graphie de poitrine et traitement de Hodgkin.

Dix-huit mois avant de consulter un médecin, il nota une glande au-dessus de la clavicule gauche en même temps qu'un empatement de tout le côté gauche du cou. Quatorze mois plus tard même chose à droite.

Il dit que les glandes étaient plus grosses quand il s'enrhumait et qu'il attrapait froid facilement et tousse beaucoup. Mauvais appétit, constipation. Sommeil difficile en raison d'une difficulté de la respiration.

Graphie n° 1, de mars 1924 : Large masse, irrégulière, lobulée, dans le médiastin supérieur. (Type I de la classification de WESSLER et GREENE).

Graphie n° 2, février 1925 : Disparition presque complète de cette masse.

Graphie n° 3, avril 1926 : Apparition d'une ombre large, bien délimitée, homogène, près du hile du poumon droit, et une identique, plus petite, au hile du poumon gauche. (Type IV de WESSLER et GREENE : nodules discrets à la racine du poumon).

Graphie n° 4, octobre 1926 : Réduction considérable de l'ombre droite, disparition totale de la gauche.

Graphie n° 5, septembre 1927 : Grand développement d'une ombre hilaire D., infiltration de tout le lobe supérieur D., d'une partie du lobe moyen D. A gauche, empatement hilaire et petite infiltration du lobe supérieur.

Graphie n° 6, janvier 1928 : Eclaircissement de l'ombre du lobe moyen D., diminution de l'empatement des hiles, mais accentuation de l'ombre du sommet D.

Graphie n° 7, février 1928 : Commencement d'une cavité au sommet du poumon D. et infiltration du poumon droit vers la paroi extérieure, sur le parallèle du hile.

Graphie n° 8, mars 1928 : Caverne bien tracée au sommet du poumon D., infiltration précédente accentuée. Adhérences diaphragmatiques.

En mars 1928, le malade, envoyé sur un centre de diagnostic, revient avec la mention : « Tuberculose chronique fibreuse particulièrement du lobe supérieur D., avec caverne en formation. Adénopathie insignifiante au cou et rien ailleurs actuellement. »

La cure sanatoriale est instituée et il est pensé que la maladie fut autrefois, mais n'est plus maintenant un Hodgkin. Nous maintenions cependant que c'était de la L. M. et non de la Tuberculose.

Le malade est en très mauvais état, respire difficilement, dort mal, souffre de la poitrine. Il prend chaque jour un demi-verre de spumosités purulentes dans lesquelles, le 12 mars, on ne trouve aucun B. K. L'auscultation donne des signes cavitaires à l'apex D. Les expectorations inoculées à deux cobayes ne donnent rien après trois mois. La mort survient par hémorragie pulmonaire le 3 juin 1928.

Nécropsie le 4 juin.

Poumon gauche : Nodule de 2 cm. de diamètre dans le lobe supérieur.

Poumon droit : Adhérent au sommet. Nodule de 5 cm. de diamètre et cavité de 6 cm. de diamètre à 2 cm. au-dessous de l'apex. Elle est vide, ne contient aucun exsudat. La paroi était nodulaire et couverte d'une membrane lisse.

Dans le lobe moyen, nodule ferme, grisâtre, de 5 cm. de diamètre.

Les ganglions trachéobronchiques étaient hypertrophiés, gris et fermes.

La paroi de la cavité, examinée au micro, révéla l'existence de cellules de Sternberg.

CONCLUSIONS. — Le cas présenté est une lymphogranulomatose de type médiastinal, qui, au cours de son évolution, ressembla à de la tuberculose. Il est exceptionnel en ce que il se développa une authentique cavité dans le poumon qui se révéla, à la nécropsie, comme authentiquement lymphogranulomateuse. Nous n'avons trouvé aucun cas semblable dans la littérature.

III

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel des formes pulmonaires primitives et mono-symptomatiques de la Granulomatose Maligne pose des problèmes d'une complexité et d'une difficulté extrêmes.

Dans une communication déjà signalée, P. GIBERT dit : « Lorsque l'image pulmonaire anormale est « découverte au cours d'une granulomatose maligne « histologiquement vérifiée, le diagnostic ne souffre « pratiquement aucune difficulté. Au contraire, les « interprétations les plus erronées peuvent être faites « si la lésion paraît primitive. Ce n'est généralement « qu'après des recherches répétées et négatives du « bacille de Koch que l'on songe à faire l'examen « du sang qui mettra sur la voie et qui, à son tour, « fera rechercher soigneusement quelque ganglion « ignoré permettant la biopsie ».

« Enfin, dans les cas qui semblent très rares où « l'affection reste uniquement pulmonaire, seuls « l'examen du sang, le traitement radiothérapique « d'épreuve et l'évolution pourront fixer un diagnos-
« tic tardif. »

Au cours de la discussion qui suivit cette communication, M. BELOT s'exprima ainsi :

« J'ai observé, comme notre collègue GIBERT, les « diverses formes de localisation thoracique de la

« Lymphogranulomatose Maligne et, comme lui, je
« crois qu'il est parfois très difficile, sinon impos-
« sible, de poser par la seule radiographie, le diag-
« nostic.

.....
« La forme et la localisation des nodules pulmo-
« naires permettent cependant de soupçonner le
« diagnostic : les nodules de la Lymphogranulo-
« matose ne sont ni aussi ronds, ni aussi homogènes
« que les métastases du cancer ; il apparaissent sur-
« tout le long des troncs bronchiques partant du
« hile et se dirigeant vers les diaphragmes ; ils sont
« rares au tiers supérieur du poumon mais peuvent
« exister à la partie supérieure du hile : il est pro-
« bable que ce sont des ganglions. Dans le cancer,
« au contraire, les métastases présentent une forme
« plus arrondie, plus homogène, plus nette et on
« les voit dans les champs pulmonaires plutôt qu'aux
« régions hilaires. Mais j'ai vu un cas de Lympho-
« granulomatose nodulaire s'étendant sur l'ensem-
« ble des champs pulmonaires et ressemblant à des
« métastases néoplasiques. Un semis de granulations,
« analogues à celles que l'ai montrées ici jadis,
« reliait quelques-uns de ces nodules et permettait
« de penser à la Lymphogranulomatose, plutôt
« qu'au cancer, par la seule inspection des radio-
« graphies.

« Les formes lobaires sont plus rares, mais j'en
« ai observé deux cas : je ne crois pas qu'il s'agisse
« uniquement de lésion pleurale, comme certains
« l'ont cru, mais bien d'envahissement massif d'un
« lobe pulmonaire par l'infection. Ces lésions ne
« régressent qu'exceptionnellement par la radiothé-
« rapie tandis que les nodules pulmonaires et les
« ganglions juxta et para-hilaires se modifient plus
« facilement. »

*
**

Henri DURAND écrit : « Lorsque le granulome pulmonaire atteint une grande étendue du parenchyme pulmonaire, le diagnostic peut se poser d'avec le cancer du poumon.

.....
« Analysons cependant, avec attention, les symptômes et nous verrons les différences s'accuser. « La fièvre d'abord peut exister dans les cancers du poumon, mais elle est généralement modérée et ne revêt pas cette forme hectique et ondulante qui est si fréquente dans la Maladie de Hodgkin. « L'épanchement est, nous l'avons vu, moins souvent hémorragique que dans les cancers. Les adénopathies cancéreuses sont et restent similaires, c'est-à-dire axillaires ou sous-claviculaires, tandis que dans la Lymphogranulomatose Maligne elles sont étendues, cervicales, axillaires, inguinales, symétriquement développées des deux côtés. Et, enfin, l'examen histologique, si on peut le pratiquer, accuse des caractères qu'on ne peut pas confondre. »

MM. BELOT et PEUTEUIL, dans un très important travail datant de 1930, se sont efforcés de résoudre le problème radiologique des « opacités arrondies du thorax » qui intéresse au premier chef le dépistage des lésions primitives granulomateuses.

Après avoir rappelé comment la première description de BÉCIÈRE a pu créer dans le public médical une sorte d'équation entre la notion de *kyste hydatique* et celle d'image circulaire, ils montrent combien ce « réflexe » est sujet à révision.

Ils insistent sur cette notion d'iatro-mécanique que tout processus pathologique qui se développe au sein

du poumon a une tendance naturelle à prendre la forme sphérique en raison de l'architecture homogène du tissu, de la répartition uniforme des forces d'attraction ou de pression sur le viscère, et qu'en somme n'importe quoi peut donner une silhouette circulaire.

Le kyste hydatique a des caractères qui, d'après BÉCLÈRE, peuvent se résumer ainsi : « Ombre arrondie, foncée, le plus souvent sphérique, d'aspect homogène, à contours nets, comme tracés au compas, tranchant sur la clarté du parenchyme voisin ».

Or l'existence fréquente de réactions de voisinage vient supprimer un des caractères classiques primordiaux du kyste hydatique : la régularité et la netteté des contours.

A ce propos, le Professeur SERGENT dit en substance que beaucoup plus souvent c'est la tumeur sarcomateuse qui donne le contour net, et le kyste hydatique qui donne le contour huilé et un peu flou. Il rapporte — en l'adoptant — l'opinion du Professeur argentin ESCUDERO : « Quand je vois une image comme celle-ci (à contours nettement limités), je rejette le diagnostic de kyste hydatique et jamais je ne me suis encore trompé. »

Il est malgré tout bien certain que des kystes hydatiques existent, dont la silhouette correspond à celle qu'en a tracé BÉCLÈRE, mais comme le disent BELOT et PEUTEUIL : « Devant une image sphérique, à contours réguliers, loin d'être la première hypothèse d'orientation, le kyste hydatique ne doit plus tôt constituer qu'un diagnostic d'élimination. Il est au contraire une affection à laquelle il faut penser en premier lieu : la tumeur maligne du poumon. »

C'est surtout le *sarcome* qui, dans le plus grand

nombre de cas, donne l'image tracée au compas ; vient ensuite l'*épithéliome*. En raison de l'aspect de notre ombre radiographique, dont le contour n'avait pas de caractère linéaire, géométrique, ces trois éventualités étaient à rejeter.

*
**

On songea ensuite à l'*anévrisme aortique* qui, en certaines circonstances, réussit ce triple paradoxe d'apparaître sur le film ou à l'écran : arrondi, immobile et sans connexion nette avec le médiastin. « La forme est dans l'ensemble « ampullaire », à « contours largement curvilignes, sans festonnements, ni dentelures, ni prolongements digités... le « contour se détache nettement, précisément, sur « les plages claires du poumon ». La teinte est très opaque, en règle homogène, mais elle peut présenter des zones plus accentuées qui lui sont imposées par les plaques d'athérome, les parties renflées de la poche, la péri-aortite ou des ombres extrinsèques superposées. Cette hypothèse ne convenait pas.

*
**

On évoqua le *kyste dermoïde*, lequel a une ombre très généralement nettement arrondie, tracée au compas. La teinte est homogène ou avec des taches surcolorées dues aux calcifications partielles ou à la présence de dents. Le diagnostic de kyste dermoïde est extrêmement difficile : on le confond le plus souvent avec l'hydatide comme dans l'observation de CLERC et DUVAL, ou avec l'anévrysme aortique comme dans celle de GALLAVARDIN et BOCCA.

Les *abcès pulmonaires* ne peuvent se traduire qu'avant la vomique, puisqu'après ils donnent une

image hydro-aérique. Ils ont dans la règle des contours estompés en raison des réactions pneumoniques périphériques, mais ils peuvent avoir un contour « tracé au compas », l'opacité est moindre en général que dans le cancer ou le kyste hydatique. Aux abcès pulmonaires doivent être rattachées les collections d'origine amibienne (L. RAMOND, DE-NOYELLE et LOUTMAN et Docteur PROUST).

Certaines images de *pleurésies interlobaires* peuvent en imposer par des images kystiques à contours plus ou moins estompés par des réactions de voisinage (SERGENT).

SCHUTZE, de Berlin, a rapporté l'observation d'une pleurésie purulente enkystée, se présentant, à l'examen radiologique sous une forme ovalaire régulière comme une tumeur ou un kyste hydatique.

Une *symphyse pleurale* en coque, de la région apicale, a pu donner une opacité complète du lobe supérieur du poumon avec une limite inférieure curviligne prêtant à confusion avec un kyste du poumon.

Les *lobites tuberculeuses* ont un aspect hétérogène. La scissure, qui les limite, donne une partie rectiligne au contour.

*
**

Doivent être considérés comme des curiosités : les *ganglio-neuromes* dont BELOT et PEUTEUIL rapportent un cas, et les *neurinomes* dont un exemple a été mentionné par LECÈNE. Enfin sont rarissimes les *kystes hématiques* du poumon dont SERGENT et PRUVOST ont signalé l'existence.

Pour être complet, il faut encore faire figurer ici les *gommés syphilitiques* dont les contours sont un peu irréguliers et dont l'ombre est assez claire pour

laisser transparaître la trame parenchymateuse, les noyaux de *leucémie lymphoïde*, les *pneumolithes* dont l'opacité est extrêmement accusée mais qui n'atteignent jamais que des dimensions restreintes, les *corps étrangers* aux dimensions également réduites, enfin les *calcifications thyroïdiennes* ou *mammaires* qui se projettent sur la plage pulmonaire.

*
**

On a des caractères un peu particuliers lorsque l'ombre est issue du médiastin. Les processus qui en émanent ne suivent pas les mouvements respiratoires comme le font les ombres purement parenchymateuses. Il faut noter aussi qu'à partir d'un certain volume de semblables processus envahissent simultanément les deux champs pulmonaires.

Il s'agit le plus souvent d'images arrondies dont les contours, sous certaines incidences, apparaissent polycycliques : les *lympho-sarcomes* et les *lymphadénomes* s'y rencontrent qu'il faudra différencier — tâche singulièrement malaisée du seul point de vue radiologique — des fibromes et des kystes hydatiques ou dermoïdes.

WESSLER et GREENE font valoir que même lorsque les ombres de la Maladie de Hodgkin sont de grand diamètre elles restent faibles tandis qu'au contraire des lésions tuberculeuses de grande dimension subissent inéluctablement la caséification et la calcification, deux processus qui entraînent des projections d'ombres très obscures.

Ces auteurs tiennent aussi pour un argument en faveur de la Granulomatose Maligne, l'apparition

d'une hypertrophie des ganglions paratrachéaux notés dans le médiastin supérieur, entre le bord droit du sternum et la clavicule. Ces ganglions ne seraient guère touchés que dans ce processus pathologique, à l'exclusion des autres.

Mais il semble que ce signe, fort intéressant pour séparer la Granulomatose de la Tuberculose, soit d'une valeur infiniment moindre quand il s'agit de choisir entre une Maladie de Hodgkin et un Cancer.



En somme la lecture de ces divers documents montre qu'envisagée du seul point de vue de la radiographie, l'identification d'une Lympho-granulomatose pulmonaire primitive et rigoureusement solitaire est un problème extrêmement complexe et souvent insoluble.

C'est pourquoi des auteurs se sont demandés si certains artifices ne permettraient pas de tourner la difficulté. Ainsi a-t-on songé à l'injection intra-trachéale de Lipiodol.

L'observation et l'anatomie pathologique ayant montré que l'obstruction bronchique semblait être l'apanage des processus néoplasiques (R. HUGUENIN et A. SOULAS, J. MILHIT, R. HUGUENIN et G. ALBOT) à l'exception des autres, cette technique fut tout d'abord utilisée au dépistage du Cancer primitif du poumon. Mais on conçoit qu'elle puisse, inversement, être mise en œuvre pour l'éliminer.

C'est dans la relation citée plus haut de G. ALBOT, J. DECOURT et A. SOULAS qu'elle est mentionnée. Ayant été pratiquée sur le malade, la bronche se montra perméable et l'éventualité d'un néoplasme fut rejetée. L'événement montra qu'il s'agissait d'une masse hodgekinienne.

Sans doute certains auteurs admettent-ils l'existence de cancers avec conservation de la perméabilité bronchique, mais il apparaît bien que cette éventualité est rare.

Inversement l'anatomie pathologique assure qu'il existe des images d'oblitération bronchique dans les processus hodgkiniens (LETULLE, TRÉMOLIÈRES et MOUSSOIR), mais ces oblitérations « sont parcellaires, « tardives et secondaires à l'alvéolite lymphogranu-
« lomateuse ; elles n'ont pas le caractère massif,
« généralisé, complet, des sténoses bronchiques du
« cancer primitif du poumon ».

Il semble donc que la tentative de MM. G. ALBOT, J. DECOURT et A. SOULAS mérite de retenir l'attention et que dans les circonstances où l'état-civil d'une ombre thoracique resterait douteux, il y aurait un intérêt certain à pratiquer un lipiodolage intra-trachéal.

La conclusion de ce chapitre pourrait être celle qu'H. DURAND donnait à son article : « Nous vou-
« drions, pour terminer, rappeler que la Maladie de
« Hodgkin est une maladie fréquente, à laquelle il
« faut penser, qu'il faut chercher comme on cherche
« à dépister de bonne heure la tuberculose, par
« exemple, sous le masque de la grippe, de la dys-
« pepsie, de l'anémie ».

D'un domaine beaucoup plus restreint se présenterait le *diagnostic des formes excavées*. Il s'intégrerait dans la diagnose différentielle des images annulaires : cavernes tuberculeuses, abcès pulmonaires, kystes hydatiques et pleurésies interlobaires vidées.

Son intérêt serait d'ailleurs infiniment moindre. Une théorie déjà longue de cas de Granulomatose Maligne ayant érigé en loi l'inexistence de nécrose

et de lyse tissulaire cliniquement décelables, il y a tout à parier que cette fonte des tissus — si on en retrouvait des exemples — ne s'effectuerait qu'à un âge avancé de la lésion, à un moment où, sans aucun doute, sa nature aurait été établie. Tout le curieux de l'affaire se cristalliserait sur le point de savoir à quel type de processus excavant on aurait affaire : au granulomateux, comme il a été indiqué dans l'observation américaine relatée précédemment, ou au bacillaire, comme ce fut peut-être le cas dans notre observation.

IV

L'INTERPRETATION ETIOLOGIQUE ET PATHOGENIQUE DE L'OBSERVATION

L'association, si fréquemment mentionnée de la Tuberculose et de la Lymphogranulomatose Maligne, et relevée à nouveau dans cette observation, évoque une fois de plus les incertitudes toujours vivantes relatives aux rapports qui lient les agents provocateurs de ces deux processus et les débats passionnés qu'ils ont suscité et suscitent encore.

Sans pénétrer dans la discussion minutieuse de chacune des expériences — ce qui sortirait du cadre de ce travail — nous voudrions seulement « faire le point » et montrer comment, en ce début de 1937, se présente la question, pour qu'à sa lumière, l'interprétation du cas Po..., exposé ici, soit effectuée dans des conditions judicieuses.

Pour démontrer la nature tuberculeuse de la Maladie de Hodgkin, les auteurs ont cherché à mettre en évidence dans les lésions le bacille de Koch ou des formes bactériennes qui étaient tenues pour les équivaloir.

Ils ont cherché aussi à reproduire chez les animaux de laboratoire la Granulomatose Maligne par l'inoculation soit de produits lymphogranulomateux, soit de bacilles de Koch classiques, soit de formes dérivées du bacille de Koch que des recherches bactériologiques récentes nous ont appris à connaître.

Constatation de bacilles tuberculeux classiques

Maintes relations font mention de présence de bacilles acidéthylo-résistants dans les lésions de Granulomatose Maligne. C'est ainsi que DIETRICH en trouve « en liberté », si l'on peut dire, sans la moindre trace de lésion folliculaire, qu'OSCAR et KURT MEYER en trouvent en pleine paroi du canal thoracique, que l'ESPÉRANCE en met en évidence, qu'il rattache au type aviaire.

Constatation de formes bactériennes rattachées au bacille tuberculeux

En 1909 et en 1910, FRAENKEL et MUCH ont attiré l'attention sur l'existence, au sein de lésions hodgkiniennes, de granules se colorant par le gram renforcé et dépourvus d'acidéthylo-résistance et qu'ils tenaient pour une forme dérivée, une race spéciale, du bacille de Koch classique.

CHIARI et LOFFELMANN trouvent conjointement le bacille ordinaire et les granulations gram-positives. De même HERXEIMER et FLEISCHMANN.

MARCHAL, MOUSSOIR et TCHOU trouvent non seulement ces deux types d'éléments, mais encore des types intermédiaires : des granulations colorées en brun par le Ziehl et des paquets de bâtonnets granuleux, un peu empâtés et prenant mal la fuchsine de Ziehl.

De nombreux expérimentateurs ont confirmé la présence des granulations de FRAENKEL et MUCH par l'emploi de la technique préconisée par ces deux auteurs, mais il faut bien dire que des experimen-

tateurs tout aussi nombreux, par l'emploi de cette même technique, n'ont rien pu mettre en évidence.

Expérimentation à partir de produits lymphogranulomateux

Bon nombre d'auteurs ayant inoculé des fragments de ganglions hodgkiniens ou de rate hodgkinienne, ou une certaine quantité de liquide pleural granulomateux à des cobayes ou à des lapins ou à des poules, observèrent l'évolution d'une tuberculose caséeuse classique ou à retardement, avec présence de bacilles acidéthylo-résistants (GIGNOZZI, 1906, LICHTENSTEIN, 1910, O. et R. MEYER, 1912, WEINBERG, 1917, SOLIMANO, 1923, JEANSELME et MARCHAL, 1926, VASILIU et IRIMINOÏU, 1926, LÉON BERNARD, COSTE et LAMY, 1929, GRANDCLAUDE, LAMY et OLLIVIER, 1929, MERLE, 1929, BEZANÇON, WEISSMANN, NETTER, OUMANSKY et DELARUE, 1930 (*pro parte*), NOBÉCOURT, MARTIN, LIÈGE et STRAVROPOULOS, 1930 (*pro parte*), L'ESPÉRANCE, 1929-1930-1931).

Mais beaucoup d'expérimentateurs ne tirèrent de leurs recherches que des résultats négatifs. Citons en particulier celles de TWORB (1930), qui portent sur 150 cobayes, celles de FOULON et LESBRE (1931), de CHEVALLIER et Jean BERNARD, de P. Emile WEILL.

Dans un autre groupe de recherches, l'inoculation de produits granulomateux n'a pas reproduit la tuberculose classique caséeuse type Villemin, mais des lésions plus ou moins analogues à celles que l'on obtient par l'inoculation au cobaye de produits tuberculeux filtrés : amaigrissement notable de l'animal, hypertrophie adénique discrète, dure, généralisée, prédominant sur le groupe trachéo-bronchique, pré-

sence extrêmement rare de bacilles de Koch, réaction inconstante et passagère à la tuberculine.

L'intérêt de cette double série de travaux ne réside pas seulement dans la reproduction d'une forme de tuberculose, classique ou non, mais encore dans l'existence de lésions histologiques tenues pour apparentées, analogues ou même identiques à celles de la Granulomatose Maligne humaine. —

LICHTENSTEIN trouve, à côté de lésions bacillaires classiques, des images qu'il assimile à celles de la Maladie de Hodgkin. O. et K. MEYER trouvent chez leurs cobayes des nodules hépatiques de structure granulomateuse à prédominance lymphocytaire. SCHAEFFER ayant obtenu une tuberculose d'aspect classique caséeux, note l'existence de cellules de Sternberg avec des plasmocytes et des bacilles de Koch. WEINBERG (1917) aurait fait des constatations identiques.

LICHTENSTEIN et KLING auraient obtenu des lésions tuberculeuses où voisinaient des cellules type Langhans et des cellules type Sternberg en inoculant un mélange de bacilles tuberculeux et de leucocytes.

STICKER et LÖWENSTEIN (1910) obtiennent des lésions d'aspect granulomateux.

DELLA VOLTA et PATRIZI, en 1929, auraient obtenu chez le cobaye un tissu granulomateux très riche en éosinophiles et présentant des cellules de Sternberg après inoculation, sous l'aponévrose dorsale, d'un fragment de ganglion hodgkinien prélevé par biopsie.

En 1930, BEZANÇON, WEISSMANN-NETTER, OUMANSKY et DELARUE inoculent quatre cobayes avec le broyage d'un ganglion granulomateux biopsié et indemne de toute tuberculose associée. Chez tous on observe une polyadénite avec disparition totale des follicules lymphoïdes et sclérose intense circonscrivant des micro-abcès. Chez l'un d'entre eux, des adénites sous-men-

tales et médiastines avaient donné lieu à de considérables abcès contenant un pus amicrobien. Dans la paroi de ces abcès, on trouve des éléments « rappelant assez bien la cellule de Sternberg » et des éosinophiles.

Des réinoculations successives réalisèrent des lésions identiques (adénites et abcès ganglionnaires), mais « les lésions de type granulomateux ne furent que bien plus rarement trouvées ».

SACQUEPÉE, LIÉGEOIS et CODVELLE, opérant dans des conditions identiques, obtinrent, après deux mois, des adénopathies surtout mésentériques et médiastines, tantôt dures avec foyers nécrotiques, tantôt et moins souvent puriformes et caséiformes. A la périphérie de l'abcès on trouve des lésions pouvant rappeler celles de la Granulomatose Maligne humaine.

LÆPER et LEMAIRE, dans une première série d'expériences, inoculent du sang et de l'urine provenant d'un granulomateux à l'acmé d'une poussée fébrile pseudopalustre, à deux cobayes. Les animaux meurent le dixième jour. On trouva dans le foie des zones nécrotiques « souvent entourées d'amas cellulaires formées de macrophages et de polynucléaires dont beaucoup sont bourrés de granulations éosinophiles ».

Dans une deuxième série d'expériences, les auteurs, avec la même technique, partent d'un autre granulomateux. Quatre cobayes ayant été inoculés, on ne dit rien du destin des trois premiers. Le quatrième meurt au trentième jour et l'on observe « un foie et une rate « énormes et adhérents, farcis de nodules blanchâtres « de la taille d'une lentille ; le pus caséeux qui les « remplit est amicrobien ; ces petits abcès paraissent « situés en plein parenchyme ; à leur pourtour on « trouve une infiltration cellulaire très riche en éosinophiles et, par endroits, des cellules macrophages « multinucléées dont l'aspect ne diffère pas essen-

« tiellement de celui de la cellule de Sternberg ».

En 1931, CORNIL et OLMER, ayant inoculé à cinq cobayes une émulsion de ganglions granulomateux, observent chez trois d'entre eux, au bout de trois à neuf mois, des lésions localisées à la rate, sous forme de nécroses multiples (rate tachetée). Histologiquement, ce sont des « micro-abcès, s'accompagnant d'une « transformation de la rate du type infectieux, à évolution lente, avec perte de l'ordination folliculaire, « augmentation du pigment et, dans un seul cas, « présence de quelques rares éléments réticulaires « réactionnels plurinucléés, pouvant, par certains « côtés, être rapprochés de la cellule de Sternberg ».

FOULON et LESBRE ayant inoculé un cobaye avec un produit granulomateux, notent après deux mois une suppuration péritonéale enkystée au point de piqure. Ce pus ne contient que des germes banaux. Mais on trouve des ganglions rétro-manubriaux et lombosacrés, légèrement tuméfiés ; « histologiquement leur « richesse en polynucléaires éosinophiles est très « accentuée et s'accompagne parfois de gros macrophages : image ressemblant grossièrement à certains aspects de granulomatose maligne ».

COYON et Mlle C. BRUN, en 1929, partent d'un matériel prélevé sur une malade présentant une granulomatose pure ganglionnaire et des lésions associées de granulomatose et de tuberculose au foie et à l'ovaire. L'inoculation d'un fragment de ganglion médiastinal est effectuée sur huit cobayes. Un seul d'entre eux se cachectise rapidement. Son autopsie ne révèle pas d'adénopathies appréciables. La coupe des ganglions révèle l'absence de lésions tuberculeuses et la présence de modifications tissulaires analogues à celles de la granulomatose : fibrose, polymorphisme cellulaire, cellules de Sternberg.

En inoculant le sang provenant de ce cobaye dans

la jugulaire d'un autre, on obtient une affection analogue et, histologiquement, les mêmes altérations : Polymorphisme cellulaire, éosinophilie, plasmazellen, cellules de Sternberg.

En 1930, Mlle BRUN part d'une Granulomatose Maligne pure. L'insertion d'un fragment de ganglion reproduit le même syndrome chez le cobaye. L'ensemencement de pulpe ganglionnaire animale sur milieu de Dorset donne une culture de bacilles de Koch.

La même année, FAURE-BEAULIEU et Mlle BRUN rapportent deux expériences. L'une est la confirmation des travaux antérieurs. Il s'agit d'une malade atteinte d'une Granulomatose Maligne dont un fragment de ganglion, prélevé par biopsie, est inséré sous la peau d'un cobaye. On observe à la suite des modifications sanguines : anémie, hyperleucocytose, éosinophilie ; perte de poids progressive, mais lente ; adénopathies modérées : en somme, un tableau clinique très voisin de celui d'une tuberculose atypique. L'animal, sacrifié au septième mois, n'a révélé aucune lésion tuberculeuse, mais une hypertrophie de la rate et du rein gauche et des adénopathies moyennes sans aucune tendance à la suppuration.

L'examen histologique a montré : « un polymor-
« phisme cellulaire frappant, avec prédominance
« marquée des plasmocytes ; une éosinophilie accen-
« tuée ; il ne s'agit pas là de l'éosinophilie du conjonc-
« tif périganglionnaire, si banale chez le cobaye : les
« éléments éosinophiles dont il est question ici —
« généralement polynucléés — sont disséminés dans
« tout le tissu de granulation, mais particulièrement
« nombreux au voisinage des vaisseaux et en bor-
« dure des sinus ; présence de nombreuses cellules
« de Sternberg, la plupart du type endothéliforme.

« Ebauche de réaction scléreuse ; aucune dégéné-
« rescence. A ces caractères fondamentaux s'ajou-

« tent : la distension des sinus, l'hypervascularisation
« avec tuméfaction des endothéliums vasculaires,
« l'hyperplasie folliculaire et surtout réticulée qui
« permet de suivre toutes les étapes de la transfor-
« mation de la cellule réticulaire en cellule de
« Sternberg ».

En 1931, ces mêmes auteurs sont revenus sur la question en partant de 3 cas de **Granulomatose Maligne** et en utilisant la technique suivante : insertion de fragments ganglionnaires sous la peau des cobayes ; injections sous-cutanées de liquide pleural, conservé à la glacière, tous les cinq ou six jours ; injection de sang ; production d'un état d'allergie révélé par l'inoculation ultérieure de produits bacillaires avérés.

Les cobayes meurent en général entre le cinquième et le sixième mois dans un état de cachexie extrême ; à l'exception d'une légère hypertrophie des ganglions et de la rate, le cadavre paraît absolument normal. Histologiquement, les ganglions conservent leur topographie, et pratiquement on ne relève ni sclérose, ni dégénérescence véritable. Mais il existe des lésions inflammatoires traduites par : « la distension des
« sinus, l'hypervascularisation et la tuméfaction des
« endothéliums vasculaires ; par une hyperplasie
« folliculaire ; par un polymorphisme très marqué
« avec prédominance des plasmocytes et présence de
« polynucléaires et de grands macrophages au repos
« ou en activité ; par une éosinophilie généralement
« marquée quelquefois très frappante, non localisée
« au conjonctif périganglionnaire, mais étendue à
« tout le ganglion ; par l'hyperplasie réticulée et
« l'atypie cellulaire représentées par des cellules type
« Sternberg à cytoplasme pâle, à gros noyau irrégulier, à gros nucléole acidophile ».

Mais à côté de ces expériences positives, un grand

nombre de chercheurs ont rapporté n'avoir observé aucun résultat à la suite d'inoculations au cobaye de produits granulomateux, pas plus dans le sens bacillaire que dans le sens tissulaire hodgkinien : REEDS (1902), ANDREWS (1909), SIMMONS (1903), LONGCOPE (1903), WARNECKE (1908), LEHNDORF (1908), FABIAN (1908), MOTZFELD (1913), DE NEGRI et MIEREMET (1913), VERPLOEGH, KEHREV et HOOGENHEIM (1914), KUSSUNOKY (1914), SIMMONS (1917), CELEN et RABINOWITSCH (1917), KRAUS (1918), LUDARSCH (1918).

Plus récemment, F. ARLOING, M. FAVRE, A. JOSSE-
RAND et P. CROIZAT ont pratiqué de nombreuses inoculations ou greffes de produits granulomateux chez le Cobaye, le Lapin, la Poule. Ils ne sont pas parvenus à obtenir des résultats positifs, tant du point de vue de la dissémination des lésions que de la mise en évidence du bacille de Koch comme il arrive avec le virus filtrant. Ils n'ont rien obtenu non plus en inoculant au préalable chez deux lapins du bacille diphthérique et quelques jours après des produits lymphogranulomateux. Dans le cas de greffe, les auteurs observent une longue persistance du greffon, qui paraît s'accroître lentement pendant un mois, puis se résorbe. On retrouve, quelques mois après, quelques éléments bourgeonnants rappelant les cellules de Sternberg et un certain degré d'hyperplasie lymphoïde de voisinage.

En 1932, F. BEZANÇON, WEISSMANN-NETTER, OUMANSKY et DELARUE parlent de trois cas de Granulomatose Maligne typique avec adénopathies multiples, prurit, éosinophilie. La biopsie des ganglions cervicaux montra des lésions typiques sans association de lésions tuberculeuses ni présence de bacilles de Koch sur les coupes.

L'inoculation fut faite à six cobayes pour chacun des trois cas. Sur ces dix-huit animaux, on ne trouva ni

tuberculose type Villemin, ni tuberculose atypique ; les examens histologiques se montrèrent négatifs, de même les épreuves tuberculiniques, de même les tentatives de production du phénomène de Koch, de même les réinoculations en série.

La même année, H. DURAND, I. GASPARD et H. MARCOUX rapportent quatre observations de Granulomatoses Malignes.

L'une d'entre elles n'a point d'intérêt, car c'était une association de Tuberculose et de Maladie de Hodgkin. Avec les trois autres, on obtint les résultats suivants :

1° Del... Ensemencement sur milieu de Löwenstein négatif. Inoculation au cobaye : Hypertrophie ganglionnaire sans bacilles ni granulations. Vingt-six cobayes sont réinoculés en série. Jamais, sur aucun d'entre eux, on ne releva la moindre trace histologique ou bactériologique de tuberculose.

2° P... Vingt et un cobayes sont inoculés et réinoculés en quatre passages. Chez tous les animaux on note des hypertrophies ganglionnaires. Dans aucun cas on ne rencontra de tuberculose histologique ou bactériologique.

3° Boiss... Douze cobayes sont inoculés par passages successifs. Dans tous les cas on a relevé une hypertrophie ganglionnaire. Dans aucun cas on ne trouva de germes ou d'édifications tuberculeux.

La même année encore, FOULON, avec du matériel fourni par neuf malades cliniquement et histologiquement granulomateux, n'a obtenu chez le cobaye aucun résultat positif.

En 1934, A. DUFOURT et Jacques BRUN sont partis de 2 cas de maladie de Hodgkin.

Sur Mme Ch..., on prélève par biopsie un ganglion cervical ; une partie est inoculée sous la peau de la cuisse de cinq cobayes, l'autre est broyée et filtrée sur bougie Chamberland L 2. Les animaux sont sacrifiés deux mois, quatre mois, six mois et neuf mois après. Les ganglions sont normaux. Ils ne présentent aucune forme microbienne. Histologiquement, ils sont ou bien normaux, ou marqués d'une sclérose indiscutable avec hyperplasie de la trame. « Aucune formation ne rappelle la Tuberculose et aucun caractère histologique ne rappelle non plus la Lymphogranulomatose. Il faut signaler la présence de quelques éosinophiles, mais il s'agit là d'une constellation banale. En somme, hyperplasie ganglionnaire avec sclérose ».

« Les ganglions trachéobronchiques du cobaye sacrifié en octobre ont été réinoculés à deux cobayes. Il y a eu ensuite un troisième passage de cobaye à cobaye. Le tout sans résultat ».

Quant au filtrat sur bougie, il fut inoculé à deux cobayes et aucune modification ne s'en suivit.

Sur Mme Big..., dont la radiographie montre une vieille cicatrice fibro-crétacée dans le milieu du poumon droit, un fragment de ganglion cervical prélevé par biopsie est inoculé à un cobaye, lequel est sacrifié au bout de deux mois et demi. L'autopsie ne révèle aucun signe anormal. Les ganglions sont indemnes de bacilles. On prend à ce cobaye le ganglion lombaire du côté inoculé, la moitié des ganglions trachéobronchiques et on réinocule le tout à un second cobaye qui est sacrifié deux mois plus tard. L'autopsie le révèle absolument normal. Les ganglions sont réinoculés à un troisième animal. Quarante-sept jours après, éprouvé à la tuberculine, ce dernier cobaye réagit. On le sacrifie huit jours après cette réaction et l'on trouve un point caséeux dans le ganglion

inguinal et une hypertrophie du ganglion lombaire. Dans l'un et l'autre de ces ganglions, on trouve des bacilles acidéthylo-résistants. Une partie de ces ganglions bacillifères est inoculée à un quatrième cobaye qui fait, quatre mois après, une tuberculose ganglionnaire et viscérale généralisée. Les bacilles issus de ces dernières lésions ensemencées sur milieu de Löwenstein ont donné une souche de virulence normale.

L'autre fragment de ganglion cervical de Mme Big... est broyé, filtré sur bougie et inoculé à trois cobayes. Les animaux sont sacrifiés respectivement deux mois, quatre mois et cinq mois plus tard. Ces deux derniers, après leur sacrifice, se révélèrent absolument normaux, le premier présentait dans ses ganglions des bacilles acido-résistants en nombre restreint. Ces ganglions ont été réinoculés à une deuxième série de cobayes dont les examens furent négatifs.

« Le virus filtrant appartenait donc à la variété
« qu'avec M. F. ARLOING nous avons décrite sous le
« nom d'éphémère curable ou de labile.

« Ajoutons que le même virus filtrant a pu aussi
« être étudié à partir des cultures obtenues sur
« milieu de Löwenstein par ensemencement des gan-
« glions des cobayes inoculés avec les produits non
« filtrés. Il a présenté le même caractère de labilité
« et s'est révélé incapable de produire chez le cobaye
« la moindre lésion tuberculeuse ou lymphogranulo-
« mateuse ».

Expérimentation à partir de cultures de bacilles tuberculeux

Un assez grand nombre de relations mentionnent l'existence de lésions proches de la Lymphogranulo-

matose Maligne à la suite d'inoculations de cultures de bacilles tuberculeux.

BENDA ayant contaminé un cobaye avec une culture homogène d'ARLOING et COURMONT, observe des lésions ganglionnaires « qui diffèrent bien peu de celles « qu'on observe dans la Granulomatose Maligne ».

LICHTENSTEIN et KLING, à la suite d'inoculation de bacilles de virulence atténuée (la durée de survie dépassait 4 mois), observent la coexistence de lésions tuberculeuses et de lésions granulomateuses. Dans la rate et les ganglions, le tissu lymphoïde a diminué ou disparu, remplacé par un tissu de granulation avec présence d'éléments ayant « tous les caractères de la cellule de Sternberg ». Dans les ganglions, ils observent « des formes de passage entre les cellules de Sternberg et les cellules géantes tuberculeuses ».

L'ESPERANCE note de grandes cellules tout à fait identiques à celles de Sternberg chez les cobayes inoculés avec un bacille tuberculeux aviaire.

MEDLAV et SASANO (1931) les retrouvent encore chez des lapins également inoculés avec du bacille aviaire.

GUARDADASSI et GIULIANI (1931) en inoculant des filtrats de produits tuberculeux, obtiennent une hyperplasie des ganglions bronchiques, du foie et de la rate. Histologiquement ils constatent des lésions polymorphes ayant l'aspect du granulome malin avec présence de cellules réticulaires et d'éosinophiles en très grande abondance.

En 1933, FAURE-BEAULIEU et Mlle BRUN exposent leurs recherches concernant le cycle évolutif du germe obtenu en ensemençant des fragments de ganglions granulomateux indemnes — semble-t-il — de toute tuberculose. Ils obtiennent ainsi d'abord des granulations extrêmement fines, à la limite de la visibilité, puis des cocci de petite dimension, puis des diplocoques cofféïques, tous ces germes cyanophiles.

Ultérieurement apparaît dans le liquide une sorte de réseau mycelien, puis on note des granulations acido-résistantes. Plus tard, le réseau disparaît, laissant des diplocoques cofféïques cyanophiles et, selon les champs, ou bien des granulations, ou bien de fins bâtonnets extrêmement grêles, acido-résistants. Il n'est pas possible d'aller plus loin, d'obtenir le gros bâtonnet classique de Koch. A partir de ce stade, la culture retourne au stade granulaire avec réseau mycélien. Après des mutations successives, la culture se stabilise sous l'aspect de granulations et de diplocoques cofféïques fortement acido-résistants, dans un réseau mycélien cyanophile.

Les résultats de l'inoculation sont différents selon le stade de la culture employée.

Au stade granulaire pur, cyanophile : « Réaction
« ganglionnaire discrète, à type de micropolyadénite,
« sans aucune tendance au ramollissement ; anémie
« plus ou moins nette ; dénutrition plus ou moins
« marquée ; hépato et splénomégalie ; absence de
« lésions viscérales.

« Les lésions histologiques sont la reproduction
« exacte de ce que nous avons décrit comme lésions
« expérimentales de la Maladie de Hodgkin : elles
« sont essentiellement du type inflammatoire et carac-
« térisées par : le *polymorphisme cellulaire*, une *eosi-*
« *nophilie* très frappante, non limitée au conjonctif
« périganglionnaire, mais surtout marquée en bor-
« dure des vaisseaux, au voisinage des sinus ; l'*hyper-*
« *plasie* du réticulum ganglionnaire dont les cellules
« volumineuses et atypiques rappellent la cellule de
« Sternberg ».

Au stade mixte granulo-bacillaire les lésions obtenues sont différentes : « Les lésions viscérales se
« bornent à l'hépto-splénomégalie, mais la réaction
« ganglionnaire devient plus marquée et change d'as-

« pect : le ganglion inguinal correspondant à la
« région inoculée atteint en trois semaines le volume
« d'une noisette et se ramollit, constituant un véri-
« table *abcès froid ganglionnaire*.

« Les lésions histologiques varient dans le même
« sens que les lésions anatomiques : dans les gan-
« glions ramollis, on ne retrouve plus le polymor-
« phisme et l'eosinophilie signalés, mais une *réaction*
« *épithélioïdale intense* et de vastes zones de *dégé-*
« *nérescence caséuse* dans lesquelles on retrouve
« les éléments granulaires, les uns cyanophiles, les
« autres acido-résistants.

« Ces abcès froids sont transmissibles en série.
« Nous résumerons brièvement le résultat de ces
« passages.

« Cobaye g. C. b² ; inoculé en deuxième passage
« avec le pus ganglionnaire du cobaye g. C. b., pré-
« sente, au bout de trois semaines, les lésions anato-
« miques : abcès froids ganglionnaires, inguinal et
« sous-maxillaire, hépato-splénomégalie, légère hépa-
« tisation pulmonaire.

« Lésions histologiques : réaction épithélioïde et
« caséification dans les ganglions, réaction inflamma-
« toire dans le poumon, se traduisant par une conges-
« tion intense, la prolifération des cellules fixes et
« des épithéliums, la tuméfaction des endothéliums
« vasculaires.

« Cobaye g. C. b³. Lésions anatomiques : abcès
« froid ganglionnaire (inguinal) ; épanchement pé-
« ricardique avec lymphocytose presque pure et pré-
« sence de plusieurs petits groupes d'éléments gra-
« nulaires. Lésions histologiques comme le cobaye
« g. C. b².

« Cobaye g. C. b⁴. Lésions anatomiques : abcès
« froids ganglionnaires, inguinal et sous-maxillaire ;
« épanchement péricardique ; hépato-spléno-mégalie ;

« hépatisation pulmonaire. Lésions histologiques :
« en plus de la réaction épithélioïde et de la dégé-
« nérescence caséreuse, pour la première fois on
« observe une *réaction giganto-cellulaire* typique.

« Cobaye g. C. b⁵ : comme le cobaye g. C. b⁴.

« Cobaye g. C. b⁶ : pour la première fois *chancre*
« d'inoculation en plus des lésions habituelles.

« En résumé, tandis qu'*in vitro* le germe inoculé
« passait de la forme granulaire cyanophile à la
« forme bacillaire acido-résistante, *in vivo* les lé-
« sions anatomiques évoluaient de la lésion pure-
« ment inflammatoire à la lésion *incontestablement*
« tuberculeuse, abcès froid et chancre d'inoculation,
« sans réaliser cependant, jusqu'au sixième passage,
« le tableau complet de la tuberculose type VILLE-
« MIN ; parallèlement, les lésions histologiques ont
« perdu leurs caractères inflammatoires, non spéci-
« fiques, pour prendre ceux des lésions tuberculeuses
« classiques : réactions épithélioïde et giganto-cellu-
« laire, dégénérescence caséreuse. »

Et les auteurs concluent :

« La granulomatose maligne nous apparaît donc
« de plus en plus comme une tuberculose atypique
« relevant de l'*ultra virus* et particulièrement des
« *formes granulaires* qui en dérivent. Le polymor-
« phisme de l'agent infectieux, son évolution cycli-
« que qui confère aux cultures en perpétuel rema-
« niement un caractère d'instabilité si particulier,
« expliquent, en partie, ce qui fait la « personnalité
« histologique » (Professeur FAVRE) de la Granulo-
« matose Maligne, c'est-à-dire la variabilité et la
« complexité des aspects histologiques qu'elle réa-
« lise : notre étude expérimentale a montré, en
« effet, qu'aux différents états du virus, correspon-
« dent des lésions anatomiques et histologiques par-
« ticulières. D'autre part, les transformations rever-

« sibles que présentent les germes que nous avons
« isolés rendent compte du polymorphisme et de la
« réversibilité qui paraissaient si singulières, des lé-
« sions granulomateuses. »

En 1933 encore, R. TURPIN et Mlle C. BRUN partent d'un ganglion et du sang d'une fille de 14 ans atteinte de Granulomatose Maligne pure. Ilsensemencent sur milieu glyciné et à l'œuf et obtiennent une série de formes : granulations subvisibles, cocci-diplocoques en grains de café — tous cyanophiles, réseau pseudo-mycélien, bacilles acido-résistants fugaces et rares, qui apparaissent et disparaissent cycliquement.

L'inoculation au Cobaye de germes au stade granulaire pur reproduisit une dénutrition progressive, une micro-poly-adénopathie et une spléno-mégalie. Histologiquement, les lésions de type inflammatoire étaient caractérisées par du polymorphisme, de l'éosinophilie et de l'hyperplasie du reticulum.

L'inoculation au cobaye des germes au stade granulo-bacillaire a provoqué un abcès (mais seulement deux mois après l'inoculation et après qu'on eût fait 12 injections d'extrait acétonique de NÈGRE) dans lequel on retrouve des granulations : les unes cyanophiles, les autres acido-résistantes.

Histologiquement on notait une dégénérescence caséuse étendue et une réaction épithélioïde très marquée. Au 3^e passage on observa une ébauche de réaction giganto-cellulaire.

Au VIII^e Congrès National de la Tuberculose, en avril 1935, MARCHAL et C. BRUN ont rapporté de nouveaux exemples de lésions de Lymphogranulomatose Maligne provoquées chez le cobaye par l'inoculation de cultures granuleuses de bacilles de KOCH issues de ganglions hodgkiniens, et même de sang hodgkinien prélevé à la période fébrile.

Les auteurs sont partis de huit cas purs de Granulomatosose Maligne et ont obtenu cinq résultats positifs et trois échecs. La technique fut toujours la même : greffe d'un fragment de ganglion sous la peau d'un cobaye ; ensemencement d'un fragment en bouillon de pomme de terre glycérimé et inoculation de la culture aux deux stades, granulaire d'abord, granulo-bacillaire ensuite.

Dans l'observation I (M. Ber...), la greffe donne une tuberculose expérimentale atypique dite de Calmette-Valtis, avec, histologiquement : « polymorphisme granulomateux, éosinophilie importante et diffuse, hyperplasie réticulo-endothéliale avec nombreuses déformations nucléaires annonçant les cellules du type Sternberg et début de fibrose ».

L'inoculation de la culture au stade granulaire donne une « tuberculisation atypique » avec des lésions histologiques « plus nettes en certaines zones que les lésions créées expérimentalement à partir du ganglion biopsié : c'est ainsi que plusieurs cellules du type *Sternberg* apparaissent dans le sinus périphérique et que l'éosinophilie est en core plus abondante. »

L'inoculation de la culture au stade plus tardif, granulo-bacillaire détermine un abcès froid ganglionnaire, transmissible en série, sans germe pyogène, avec présence de granulations cyanophiles et acido-résistantes. « Les passages successifs ont réalisé des lésions anatomiques et histologiques dont le caractère tuberculeux s'est affirmé progressivement : au 5^e passage, un chancre d'inoculation, une réaction giganto-cellulaire très nette et la présence de quelques bacilles acido-résistants signent le processus tuberculeux. »

Dans l'observation II (M. Giv...), la greffe donne, après 3 mois, un tableau de « tuberculisation atypique », avec micro-polyadénite, hépato-mégalie et spléno-mégalie.

« Comme dans l'observation I, les lésions histologiques sont nettement celles de la *lymphogranulomatose* : polymorphisme cellulaire avec nombreuses zones d'*éosinophilie importante*. Hyperplasie réticulo-endothéliale, avec *cellules géantes du type Sternberg* : celles-ci se trouvent surtout dans les sinus sous-capsulaires. »

Les cultures ont été obtenues en partant, d'une part, d'un fragment de ganglion ; d'autre part, de sang prélevé au moment d'un accès fébrile et ensemencé sur milieu de Vaudremer (filtrat aspergillaire) et sur milieu de Löwenstein.

Qu'elles aient une origine sanguine ou ganglionnaire, les résultats fournis par l'inoculation des cultures sont identiques. Le cobaye, au 2^e mois, fait une « tuberculisation atypique » et les lésions sont d'aspect hodgkinien avec cellules de Sternberg et éosinophilie quand la culture est au stade granuleux. Quand elle est au stade granulo-bacillaire, elle donne un abcès froid transmissible en série. « Au 6^e passage, nous obtenons une tuberculose spléno-ganglionnaire, démontrée histologiquement par une réaction épithélioïde intense, des zones de dégénérescence caséuse et des cellules géantes de Langhans ; mais nous n'avons trouvé que des granulations acido-résistantes, sans bacilles fuchsinophiles. »

Le résultat acquis par l'ensemencement du sang incite les auteurs à trouver là une preuve de plus de la nature bacillaire de la Maladie de HODGKIN : « La présence d'une forme granulaire du virus tuberculeux, dans le sang du malade, au moment

« d'une poussée évolutive, permet d'étayer une intéressante hypothèse sur les ondes fébriles souvent signalées et si nettes dans notre observation. La régularité de ces ondes, et leur caractère à peu près périodique, suggèrent l'idée d'une évolution cyclique du germe infectant, lancé en décharges sanguines au moment de certaines phases de sa cyclogénie. En outre, la similitude des ondes fébriles dans la Maladie de HODGKIN et certaines tuberculoses avérées, a frappé divers observateurs (MAZET), et BURNAND se demande « si l'on peut voir là un indice des rapports étroits qui unissent ces deux affections. »

Dans l'observation III (M. Bon...), il n'est pas parlé des résultats de l'inoculation des cultures. Mais avec le ganglion on fait un broyage que l'on inocule dans le péritoine d'un premier cobaye A. Sacrifié, cinq mois plus tard on trouve des adénopathies multiples. L'éosinophilie a pris une importance remarquable dans les ganglions, la pulpe rouge de la rate et le foie ; dans la rate, quelques zones d'hyperplasie histiocyttaire aboutissent à des ébauches de cellules géantes de Langhans.

Le cobaye A *bis*, de deuxième passage, sacrifié 9 mois après l'inoculation, montre une micropolyadénopathie et, histologiquement, une congestion banale. L'éosinophilie n'a persisté que dans la rate.

Le cobaye A *ter*, de troisième passage, est sacrifié après deux mois et demi. Micropolyadénite et splénomégalie. Eosinophilie en îlots dans les ganglions, restant importante dans la pulpe rouge splénique où quelques histiocytes paraissent se transformer en cellules de Sternberg.

Un deuxième cobaye B, traité par inoculation sous-cutanée, est mort six mois plus tard. Il n'y avait aucune lésion caractéristique au microscope.

Un troisième cobaye C, traité par inoculation ganglionnaire, est sacrifié au bout de quatre mois. Son amaigrissement a été considérable. Les viscères ont un aspect normal.

L'examen des ganglions montre une forte prolifération réticulo-endothéliale avec *formation de cellules géantes* : les unes du *type Langhans*, les autres du *type Sternberg*. Nous trouvons à leur niveau des granulations amphophiles et réfringentes, mais pas de bacilles acido-résistants.

Dans l'observation IV (M. Gas...), un cobaye A, greffé sous la peau avec un fragment de ganglion inguinal, est sacrifié au bout de 9 mois. Micropolyadénite. Eosinophilie très importante dans les ganglions et notable dans la pulpe blanche de la rate.

Cobaye A *bis* (2^e passage : greffe sous-cutanée). Mort en six semaines. Micropolyadénite, hypertrophie de la rate, abcès du foie. Hyperplasie réticulo-endothéliale importante dans les ganglions et infiltration du parenchyme hépatique par des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes.

Un cobayé B, greffé sous la peau, est mort un mois plus tard sans aucune lésion importante.

Dans l'observation V (Mme Hé...), deux cobayes inoculés avec le produit de broyage du ganglion biopsié n'ont montré aucune lésion histologique particulière. Un troisième, inoculé avec une culture au stade jeune des granulations cyanophiles, meurt un mois plus tard avec, dans les ganglions, une hyperplasie réticulo-endothéliale diffuse sans cellules de Sternberg.

Quant à leurs trois échecs, les auteurs en expliquent la genèse : pour l'un, par l'action bactéricide exercée par les rayons X (le ganglion avait été irra-

dié 48 heures avant la biopsie) ; pour l'autre, par un accident d'étude qui avait eu pour effet de laisser, deux jours après l'ensemencement, les cultures à la température du laboratoire. En ce qui a trait au troisième, il ne paraît justiciable d'aucune explication.

Ramassant alors les arguments tirés de leurs travaux expérimentaux sur des cas de Granulomatose Maligne et sur des cas de polyadénopathie tuberculeuse, les auteurs résument ainsi en substance leur conception étiologique de la Maladie de HODGKIN :

D'innombrables chaînons relie la Granulomatose à la Tuberculose : l'une comme l'autre donne de l'éosinophilie sanguine, l'une comme l'autre permet l'obtention de cultures aboutissant au bacille acido-résistant.

Selon le type de bacille tuberculeux qui envahit l'organisme, il se développe, ou bien un processus localisé — c'est la bacilliose ganglionnaire classique — ou bien un processus envahissant tout le système réticulo-endothélial — et c'est la Granulomatose Maligne.

On peut, par l'expérimentation sur le cobaye, saisir le moment où le virus tuberculeux est d'un type si hybride, si mal fixé, si instable, qu'à son égard les réactions élémentaires « hésitent » et se partagent entre les allures de la tuberculose typique et celles de la Maladie de HODGKIN (Observation III).

Enfin les auteurs, insistant sur la parfaite identité des lésions obtenues tant par l'inoculation de pulpe ganglionnaire que par l'inoculation de cultures pures estiment ainsi avoir répondu à la principale objection qui leur avait été opposée antérieurement, à savoir la complexité et l'impureté possible du broyage de ganglion.

On peut rattacher aux inoculations de virus filtrants tuberculeux cultivés, les expériences de MARTINOLLI. Cet auteur s'adresse à des femmes atteintes de tuberculose pulmonaire dont on interrompt la grossesse. Il broie les organes des fœtus et inocule la pulpe viscérale ainsi obtenue à une série de cobayes.

Ces animaux sont sacrifiés entre le neuvième et le seizième mois après l'inoculation. Les cadavres sont parfaitement normaux en apparence. Les rates sont prélevées, broyées et réinoculées à une autre série de cobayes. Ceux-ci succombent en trois mois. Il y avait des lésions du foie, du poumon, des ganglions lymphatiques qui, histologiquement, avaient les caractères des lésions tuberculeuses sans qu'on pût toutefois y déceler des bacilles acido-acoolorésistants. Exceptionnellement, l'un des cobayes présentait au niveau des ganglions lymphatiques — d'ailleurs d'apparence normale — « un tissu d'aspect « fibro-conjonctif dans les mailles duquel on trouve « de nombreuses cellules d'aspect épithélioïde, et « d'autres à forme de cellules polynucléées géantes « de type Sternberg ; ces cellules sont nombreuses « et l'aspect est semblable à celui qu'on relève dans « la Granulomatose Maligne. »

Il en va de l'expérimentation à partir des cultures comme de l'expérimentation à partir de matériel granulomateux : tous les auteurs n'ont pas obtenu les résultats de Mlle C. BRUN et de ses successifs co-expérimentateurs.

Il a été déjà mentionné, dans le travail de A. DUFOURT et Jacques BRUN, que le virus tiré par ces auteurs de ganglions lympho-granulomateux avait été étudié aussi à partir de cultures obtenues sur milieu de LÖWENSTEIN, et que ce virus de culture

avait présenté le même caractère de labilité que l'autre et s'était révélé incapable de produire chez le cobaye la moindre lésion tuberculeuse ou lymphogranulomateuse.

En 1933, J. SABRAZÈS, F. LE CHUITON et J. MAUZÉ isolent de deux cas de Lymphogranulomatose, sans association tuberculeuse apparente, des bacilles acido-éthyl-résistants.

D'un ganglion on fait trois parts : la première est traitée par l'acide sulfurique et ensemencée sur milieu de Löwenstein. Elle ne donna rien.

La seconde est filtrée sur Chamberland L² après broyage et inoculée au cobaye 6.

La troisième, filtrée seulement sur papier, est inoculée aux cobayes 7 et 8.

Les cobayes 6 et 7 sont traités par des extraits acétoniques de bacilles tuberculeux (de NÈGRE) et autopsiés après trois mois.

On observe une micropolyadénopathie généralisée. Il n'y a pas de bacilles de KOCH. Histologiquement, on note une réticulocytose, des cellules plasmatiques et de rares éosinophiles. Sur le cobaye 6, on relève en outre de grandes cellules rappelant certaines modalités de la cellule de Sternberg. Sur aucun des animaux on ne peut trouver la moindre trace de tuberculose histologique.

En partant du cobaye 6, on inocule un cobaye 6a, qui meurt en 12 jours avec un amaigrissement considérable. Il n'y avait pas de lésions viscérales apparentes. La micropolyadénopathie existait sans bacilles de KOCH.

Les organes broyés et ensemencés sur milieu de Löwenstein donnent une microculture de petits bacilles acido-éthyl-résistants, certains sous formes de cocci.

Repiqués sur Löwenstein, ces bacilles donnent les

mêmes bacilles acido-éthylorésistants et des granulations cyanophiles.

En partant du second cas, les auteurs suivent la même technique. D'un ganglion, on fait encore trois parts :

La première, traitée par l'acide sulfurique et ensemencée sur Löwenstein, ne donne rien.

La seconde, broyée et filtrée sur papier, est inoculée aux cobayes 84 et 85.

La troisième, filtrée sur Chamberland L², est inoculée aux cobayes 92 et 9.

Le 85 et le 92 reçoivent des extraits acétoniques.

Les quatre cobayes sont sacrifiés après trois mois. Le 92 et le 9 avaient fortement maigri. On ne trouve aucune lésion viscérale apparente. Il y a une micropolyadénopathie généralisée sans bacilles de Koch et une réticulocytose.

Avec le cobaye 85, on inocule le cobaye 13, qui meurt en 43 jours, avec micropolyadénite et réticulocytose. Certaines grandes cellules peuvent en imposer pour des cellules de Sternberg.

Avec le cobaye 85 également, on ensemence sur Löwenstein, ce qui paraît ne rien donner.

On repique cependant sur milieu de Sauton. Après 20 jours, on trouva de petits bacilles acido-éthylorésistants.

L'année suivante, J. SABRAZÈS, F. LE CHUITON et R. LAPORTE reprennent l'étude des souches 6a et 85.

Ils concluent : « La difficulté de culture sur les
« milieux ordinaires, le peu d'aptitude à pousser
« aux températures du laboratoire séparent nos sou-
« ches des paratuberculeux actuellement connus. De
« même l'acidification des milieux de Sauton les
« rapproche des bacilles tuberculeux des mammi-
« fères. L'absence de pouvoir pathogène pour le La-

« pin et pour la Poule les écarte aussi du type
« aviaire.

« Les recherches d'allergie avec la tuberculine,
« avec des produits de sécrétion de ces bacilles sont
« restées négatives. Ceci les rapproche des bacilles
« dits paratuberculeux.

« Le pouvoir pathogène de nos souches est faible
« par voie sous-cutanée chez le cobaye avec des doses
« moyennes et se résume en abcès sous-cutané et
« hypertrophie des ganglions et de la rate. A très
« fortes doses sous la peau, et aux doses de 10 mil-
« ligrammes par voie intrapéritonéale et aussi intra-
« veineuse, nous avons obtenu, un mois après, des
« lésions nodulaires du foie (moins marquées après
« l'injection intraveineuse). Les caractères micro-
« scopiques de ces nodules sont bien particuliers.
« Ils rappellent par leur structure, chez des ani-
« maux dont on sait qu'ils ne présentent pas de
« Maladie de HODGKIN spontanée, quelques-uns des
« aspects histologiques de la Lymphogranuloma-
« tose Maligne humaine. Des aspects analogues ont
« d'ailleurs été obtenus avec le B. C. G., avec des
« bacilles tuberculeux morts ou atténués. C'est dire
« que nous considérons nos résultats, dans un do-
« maine difficile et plein d'embûches, comme de
« simples pierres d'attente. »

Critique

Ainsi, avec les matériaux apportés par la masse
des observations, et des expériences, s'est construite
une conception tuberculeuse du mal de HODGKIN.

La Granulomatose Maligne est d'ordre tubercu-
leux parce qu'on a constaté dans les ganglions ma-

lades des bacilles de KOCH authentiques, parce qu'on a constaté dans ces ganglions des granulations de FRAENKEL et MUCH qui sont des formes dérivées du bacille de Koch, parce qu'en cultivant des ganglions granulomateux on en a tiré des formes bactériennes ayant un cycle morphologique et tinctorial analogue à celui du bacille de KOCH, parce qu'en contaminant des cobayes par des produits granulomateux on a reproduit une tuberculose classique ou une tuberculose *a minima* analogue à celle produite par l'inoculation de l'ultra-virus phymateux, parce qu'en inoculant au cobaye des cultures issues de ces produits lymphogranulomateux on a reproduit, selon l'âge de ces cultures et l'étape de leurs réinoculations séries, soit une tuberculose *a minima*, soit une tuberculose classique, parce qu'en inoculant au cobaye soit des produits granulomateux, soit des cultures issues de ces produits, on a obtenu, ou bien mêlées à des lésions tuberculeuses, ou bien à l'état pur, des lésions histologiques identiques à celles tenues pour pathognomoniques de la Maladie de PALTAUF-STERNBERG, parce que de l'adénite certainement et purement tuberculeuse, à l'adénite certainement et purement granulomateuse existe une échelle d'intermédiaires correspondant vraisemblablement aux types évolutifs d'un germe qui ne saurait être que le bacille tuberculeux.

■
**

Qu'y a-t-il lieu de penser de ces diverses catégories d'épreuves ?

Laissons tout d'abord de côté les granulations de FRAENKEL et MUCH ; non pas qu'on soit en droit d'affirmer qu'elles ne soient point d'authentiques formes du bacille de KOCH, mais seulement parce qu'en

bactériologie — pour peu qu'on s'y soit adonné, on le sait bien, — parce qu'en bactériologie la morphologie est trompeuse et peut conduire à des erreurs graves ; elle ne saurait jamais être qu'une indication, un signe d'orientation ; elle ne saurait, en aucun cas, être tenue pour suffisante à l'identification d'un germe, surtout lorsque ce germe prend cet aspect si répandu, si singulièrement banal et anonyme qu'est la sphérule, et lorsque ses réactions tinctoriales ne sont ni rares ni électives.

D'un tout autre intérêt apparaissent la constatation des bacilles acido-éthylorésistants et l'obtention de tuberculose par inoculation de produits granulomateux. Le terrain semble là infiniment plus solide, d'autant que la masse énorme des documents venus en cascade se confirmer les uns les autres semble représenter un argument d'une puissance considérable. A y regarder de près, la valeur probante de cette argumentation n'apparaît cependant pas tellement élevée. A y regarder de près, la constatation de germes acido-alcoolorésistants, de même que l'obtention expérimentale d'une bacilliose sont justiciables d'une objection particulièrement sévère : l'existence avérée du microbisme latent.

On sait en effet que chez des individus atteints d'affections n'ayant pas le moindre rapport avec la phymatose on peut trouver des bacilles de KOCH vivant en véritables saprophytes, ne déterminant aucune manifestation clinique, et même aucune lésion histologique. On connaît les travaux effectués sur ce sujet par WECHSELBAUM, BARTEL, KAEUBLE, HARBITZ. SERGENT, DURAND et TURPIN sont revenus en 1928 sur cette importante question ; ils ont montré que 18,7 % des ganglions lymphatiques en apparence sains recèlent des bacilles de KOCH et ils rap-

pellent les recherches de LOOMIS qui, en 1890, trouva 26,6 % de porteurs latents, de PICCINI qui, en 1892, en trouva 42 %, de CALMETTE, GUÉRIN et DELÉARDE qui en 1905, d'Elisabeth PROSPER qui en 1924, en trouvèrent des proportions appréciables.

En 1934, SERGENT, DURAND et MAMOU insistèrent à nouveau. Pour ces auteurs, obtenir une tuberculose typique ou non par l'inoculation de ganglions granulomateux n'est pas une démonstration. On sait depuis longtemps, et RIST y a insisté, que les ganglions d'un adulte normal renferment toujours des bacilles de Koch. Lorsqu'on pratique une injection de B. C. G., les bacilles sont retrouvés dans les ganglions. On obtiendrait donc une tuberculisation classique ou atypique du cobaye en inoculant des ganglions d'adulte atteints de n'importe quoi.

Les auteurs en profitent pour mentionner les recherches d'un auteur anglais VAN ROYEN, datant de 1933, et qui, si elles étaient confirmées, trancheraient définitivement la question. Cet expérimentateur a soutenu que l'inoculation intra-cérébrale au lapin de produits granulomateux est suivie en quelques jours d'une encéphalite mortelle différente de toutes les encéphalites actuellement connues du lapin. Des ganglions de nature différente ne détermineraient ni les mêmes troubles ni les mêmes lésions.

D'une façon plus large, on peut concevoir comme acquise cette notion de pathologie générale bien mise en évidence dans un très récent travail du Professeur BEZANÇON, de BRAUN et de MEYER, que tout processus morbide, inflammatoire ou même seulement congestif a pour effet de provoquer une sorte de « mobilisation » des bacilles de Koch jusque-là quiescents, stables et somnolents. Aussi ne doit-on pas être surpris de voir figurer en première ligne, parmi

ces processus inflammatoires, l'action granulomateuse, dont la puissance de bouleversement compte parmi les plus grandes qui soient.

Ainsi, aussi pur qu'il apparaisse au regard des recherches les plus fouillées, les plus sévères, les plus minutieuses, un organe granulomateux, plus spécialement un ganglion lymphatique, ne peut-il être tenu d'une manière sûre, d'une manière formelle, d'une manière absolue, pour exempt de germes tuberculeux, sous quelque forme qu'ils soient. Aussi les tuberculoses classiques ou non, typiques ou atypiques, obtenues par l'inoculation de matériel granulomateux au cobaye, doivent-elles être considérées avec beaucoup de circonspection.

Qu'y a-t-il lieu enfin de penser des recherches ayant abouti à la reproduction de la granulomatose maligne ?

A l'orée de la critique, une prémisse s'impose : Existe-t-il spontanément chez les animaux et singulièrement chez ceux qu'on emploie le plus couramment dans les laboratoires, des états semblables à la Granulomatose Maligne humaine ?

Si l'on connaît en médecine animale des affections du système ganglio-lymphatique, on ne connaît pas de maladie qui soit identifiable à la Maladie de HODGKIN.

Les quelques auteurs qui en avaient avancé l'existence n'ont pas vu leurs relations résister à une analyse un peu sérieuse.

Un travail de ROLLESTON, de 1926, comporte la critique des faits exposés dans ce sens. Rien ne reste en définitive des observations de HODGKIN sur un porc, de SIMONDS et de HOBDAÏ sur deux chiens, et de REED sur un cheval. Peut-être pourrait-on admettre à la discussion une lésion observée chez une dinde et mentionnée par CORTEN.

Quant au cobaye, au lapin, à la souris, au chat, au mouton, à la chèvre, il n'en est fait nulle part la moindre mention.

Il semble donc qu'on puisse être assuré que si l'expérimentation entraîne chez l'animal des modifications telles qu'on soit en droit de penser qu'elles sont de nature granulomateuse maligne, elles ne peuvent être imputées à l'éclosion, coïncidente, d'une maladie spontanée.

Cette certitude étant acquise, comment les auteurs ont-ils conçu la reproduction de la Maladie de HODGKIN ? FAURE-BEAULIEU et Mlle BRUN nous le disent : « ...Il n'est nullement exceptionnel et « fortuit que le cobaye inoculé avec des produits « de lympho-granulomatose humaine réagisse par « une maladie reproduisant par quelques-uns de « ses traits cliniques et histologiques, et par le plus « important d'entre eux, à savoir l'apparition de « cellules de Sternberg, la maladie humaine ».

Or M. FAVRE, P. CROIZAT et A. GUICHARD ont insisté au XXII^e Congrès de Médecine sur l'extrême difficulté dans laquelle on se trouvait lorsqu'on s'efforçait de fixer les caractères essentiels à requérir pour faire d'une maladie une Lymphogranulomatose Maligne. La cellule de Sternberg, si elle est importante, n'est nullement spécifique, et il existe des granulomes sans cellule de Sternberg. Elle ne semble pas d'un rang bien supérieur à la fibrose, si fréquente que CURTIS a pu proposer d'appeler l'affection une « fibro-granulomatose », et elle ne semble rien avoir à céder à la nécrose réticulée qui paraît être assez spéciale à la maladie.

A ces divers caractères, d'ordre statique, ils en ajoutent un autre, d'ordre cinétique, c'est le remaniement constant dans le temps et dans l'espace, à des lésions qui affectent, selon le jour ou le lieu du

prélèvement, des formes lymphoïdiques, d'hyperplasie réticulaire, des formes pseudo-tumorales, mégacaryocytaires, des formes scléreuses.

Et le problème histologique de la Granulomatose Maligne leur paraît si complexe, la hiérarchisation des caractères si difficile, qu'ils n'hésitent pas à écrire qu'à leur sens on ne peut être autorisé à placer cette étiquette sur une maladie qu'après une étroite confrontation de la Clinique et de l'Anatomie Pathologique.

On se hausse d'un degré dans l'incertitude lorsqu'on est amené à considérer que ces lésions histologiques, tenues pour si caractéristiques de la maladie, peuvent être obtenues en dehors de l'inoculation de produits granulomateux ou de cultures microbiennes issus d'eux.

SCHMINCKE, dans la thèse de son élève KIRCHNER, estime que « diverses infections chroniques de virulence peu marquée peuvent produire des altérations histologiques qui caractérisent le granulome de l'appareil lymphatique. »

MEDLAR et SASSANO, dans le travail cité précédemment, chez des poules et des lapins inoculés avec du bacille aviaire ont retrouvé, — à titre exclusif d'ailleurs, — la cellule de Sternberg. Mais ils la retrouvent aussi chez d'autres animaux inoculés avec du bacille tuberculeux d'origine bovine, avec du B. C. G. et même chez des cobayes traités, dans les conditions les plus habituelles, avec du bacille d'origine humaine.

C'est la même notion qu'apporte FOULON lorsqu'il relate que : « Chez un animal inoculé avec un produit tuberculeux pur (ganglion tuberculeux), dans les formations lymphoïdes rétro-sternales, il existait au milieu de la sclérose une réaction cellulaire polymorphe, parmi laquelle des cellules à

« noyau bourgeonnant rappelaient la morphologie
« de la cellule de Sternberg. Or dans un cas comme
« celui-ci il ne s'agissait pas d'une lymphogranulo-
« matose, et l'aspect de ces ganglions scléreux pré-
« sentait des transitions avec celui d'autres gan-
« glions trachéo-bronchiques qui, manifestement,
« offraient un aspect spécifique du bacille de Koch. »

Et il ajoute plus loin : « Il faut donc, à notre avis,
« être des plus circonspects lorsqu'on veut définir
« une lésion expérimentale du cobaye. Nous n'irons
« pas jusqu'à dire que certains résultats ne sont dus
« qu'à une erreur d'interprétation. Mais nous pen-
« sons que l'éosinophilie et certains aspects giganti-
« cellulaires ne sauraient être des tests suffisants
« pour affirmer une lésion de lymphogranuloma-
« tose.

« Aussi, nos inoculations, malgré l'absence de faits
« absolument positifs, nous ont cependant laissé
« apercevoir plusieurs particularités suggestives qui
« sont dignes d'être retenues. Elles nous permettent
« d'émettre quelque doute sur la valeur absolue des
« aspects « tuberculeux » et « lymphogranuloma-
« teux » considérés comme tests dans l'expérimen-
« tation sur le cobaye. »

C'est la même notion enfin que traduisent J. SABRAZÈS, F. LE CHUITON et R. LAPORTE, dans leur article précédemment analysé lorsqu'ils écrivent :
« ...Les caractères microscopiques de ces nodules
« sont bien particuliers. Ils rappellent, par leur
« structure, chez des animaux dont on sait qu'ils ne
« présentent pas de Maladie de HODGKIN spontanée,
« quelques-uns des aspects histologiques de la Lym-
« phogranulomatose Maligne humaine. Des aspects
« analogues ont d'ailleurs été obtenus avec le B.C.G.,
« avec des bacilles tuberculeux morts ou atténués.
« C'est dire que nous considérons nos résultats, dans

« un domaine difficile et plein d'embûches, comme
« de simples pierres d'attente. »

De ce long et un peu aride exposé ressort cette notion que le problème étiologique de la Lymphogranulomatose Maligne n'est pas encore résolu.

Trop de protocoles relatent l'irrégularité des processus, trop d'origines de virus supposés sont discutables au départ même, trop de résultats — qui multipliés et obtenus en séries cohérentes apparaîtraient nantis d'une haute valeur démonstrative — sont tarés d'une malencontreuse contingence.

Et il ne semble malheureusement pas que la cause de cette redoutable maladie doive être connue de sitôt, tant les éléments dont elle est faite sont eux-mêmes mobiles et fuyants, souvent insaisissables.

Comment donc, dans ce domaine si incertain, interpréter l'observation qui fait l'objet de ce présent travail ?

Voici un homme, jusqu'ici bien portant et sans passé pathologique qui, au cours d'un état catarrhal faisant suite à un incident pulmonaire aigu bénin et banal apparu quatre mois auparavant, fait une petite hémoptysie. Rien en vérité, du point de vue clinique, qui ressemble plus à un début classique de tuberculose.

Y a-t-il une explication à cette hémoptysie ? Aucune en apparence. L'homme n'a pas modifié son travail, il n'a rapporté aucun excès physique, il n'a pas été au soleil, il n'a pas fait de suralimentation carnée. Dans les mois qui précèdent on n'a pu discerner ni difficultés intérieures dans le ménage, ni soucis familiaux, ni soucis pécuniaires. En bref donc, ni perturbations physiques, ni ces bouleversements d'ordre moral ou sentimental sur lesquels notre maître BRAUN, dans le service du Professeur BEZANÇON attirait l'attention avec tant d'insistance.

Rien en somme qui puisse expliquer d'une façon satisfaisante l'apparition soudaine de ces crachats sanglants.

Or la radiographie décèle une image sur laquelle le diagnostic reste d'abord hésitant, mais que l'événement montrera être une masse hodgkinienne.

Sans doute n'y a-t-il point de bacilles dans l'expectoration, mais cela est-il suffisant pour infirmer la notion de tuberculose ? Et n'y a-t-il pas une foule d'observations antérieures où malgré l'absence apparente de bacilles dans l'expectoration sanglante une authentique tuberculose évolua ?

Plus tard l'expectoration, de banale qu'elle était, prend, durant quelques semaines, un caractère vomical. A ce moment s'était donc fort probablement déjà constitué une petite caverne qui s'était vidée spontanément et provisoirement dans une bronche.

Une nouvelle expectoration vomicale apparaît en mai 1936, quatre mois avant la mort et dont la nécropsie donna l'explication sûre.

Nous pensons donc être en conformité avec la réalité en estimant que Po... recelait en un point de son poumon un centre de bacilles de Kock temporairement neutralisé et que, sous l'influence du processus lymphogranulomateux l'équilibre bacilles-organisme a été rompu aux dépens de ce dernier.

Avec les seules ressources de l'argumentation clinique telle paraissait devoir se présenter l'explication du cas Po...

Que nous apprend par ailleurs l'analyse histologique ? Elle montre d'une part une masse dont l'architecture traduit une ancienneté déjà grande et un caractère lymphogranulomateux typique. Et d'autre part, au contact même de cette masse hodgkinienne fibreuse, sans le moindre intermédiaire, sans la moindre interposition, sans la moindre transition, les

marques tout aussi typiques d'un processus en pleine acuité, d'une activité corrodante, nécrosante si violente que le tissu attaqué n'offre en aucun point la moindre tentative de résistance.

L'agent de ce processus destructeur n'est pas d'identification difficile : les réactions tinctoriales, la disposition, le groupement, l'abondance le désignent comme un bacille de KOCH classique, ainsi que le confirment les inoculations positives au cobaye.

Nous évoquerions volontiers ici un fait qui nous fut exposé par M. ZINSSER, Professeur de bactériologie à l'Université de Harvard, lorsqu'il fit une série de cours à la Faculté de Médecine de Paris en 1935. Ce savant rapporta avoir, au cours de ses recherches expérimentales sur le typhus, rendu possible l'inoculation de virus à des cobayes — animaux spontanément réfractaires — en soumettant ceux-ci au préalable à l'action des Rayons X.

L'irradiation apparaît donc comme capable d'ame-nuer la résistance organique et il nous semble légitime de nous demander si la simultanéité si fréquente qu'on observe de la Granulomatose Maligne et de la Tuberculose ne tient pas pour une part à l'action déprédatrice de l'ixoradiation.

Nous appuyant tout ensemble sur la clinique et l'anatomie pathologique — et en nous cantonnant dans l'orthodoxie des doctrines médicales actuelles — il nous est apparu que l'on pouvait s'autoriser de deux hypothèses pour « reconstruire » — très schématiquement, bien entendu, — l'histoire de notre maladie.

Dans un poumon existe quelque part un centre de bacilles tuberculeux jusqu'ici neutralisé et maintenu en latence par un organisme bien portant. Une masse granulomateuse s'approche de ce centre, le tangente, l'englobe. Sous l'action du processus hogd-

kinien, action multiple à la fois locale, tissulaire et générale, humorale, peut-être aussi sous l'action ixoradiante, le foyer tuberculeux voit remanier sa paroi dont l'étanchéité se trouve amenuisée. Les bacilles ne sont plus contenus, ils abandonnent leur somnolence, s'éveillent, exaltent leur virulence, se multiplient activement, se libèrent. Ils rongent, corrodent le territoire hodgkinien qui est à leur contact, l'excavent et, à la mort du malade, on voit une masse granulomateuse creusée d'une caverne tuberculeuse authentique. Un essaimage granulique a couronné l'œuvre bacillaire. Telle est la première incidence sous laquelle on peut voir l'affaire.

On peut encore concevoir le même centre de bacilles tuberculeux neutralisé et maintenu en latence et, s'en approchant, la même masse granulomateuse. Mais au lieu de considérer cette masse comme restant homogène comme c'est la règle, on considérera ici qu'elle sera le siège d'une nécrobiose, d'une désintégration centrale, qui ira s'accroissant au fur et à mesure que le territoire hodgkinien augmentera de volume. Ayant atteint le centre tuberculeux, la zone de nécrobiose attaque sa paroi, libère les bacilles qui trouvent dans le deliquium tissulaire un terrain propice à leur existence, sur lequel ils végètent comme de simples saprophytes, sans intervenir d'une façon certaine dans le processus d'érosion qui a abouti à l'excavation de la masse granulomateuse.

Comme précédemment, un essaimage granulique marque les derniers jours du patient. Cette conception se trouve étayée à la fois par les vomiques antérieures et l'absence, longtemps constatée, de bacilles de Koch qui n'apparaissent que tout à fait à la fin de la maladie.

Ainsi l'excavation serait une caverne granulomateuse authentique, ultérieurement habitée, post-in-

fectée, par des bacilles tuberculeux libérés d'un foyer latent rencontré par contingence, de même que se trouvent ultérieurement habités, post-infectés par des bacilles tuberculeux, des lésions inflammatoires et suppuratives pulmonaires n'ayant aucun rapport avec des lésions phymateuses dont elles se distinguent de la manière la plus complète, la plus absolue.

Cette seconde hypothèse situerait le cas Po... à la suite des faits relatés par SERGENT, par AMEUILLE, par BEZANÇON et le ferait rentrer dans le cadre de la doctrine bezançonienne sur la signification de la présence bacillaire, la tuberculose-maladie et la tuberculose-infection.

Quant à l'étiologie de la Maladie de Hodgkin, dussions-nous paraître faire bon marché de tant de travaux à tous égards remarquables, nous pensons tout uniment que — dans l'observation considérée — rien vraiment n'autorise à concevoir ces deux processus que sont la Tuberculose, d'une part, la Lymphogranulomatose Maligne, d'autre part, si distincts, si différents, si opposés dans leur aspect, dans leur architecture, dans leur évolution, dans leur réaction aux tests biologiques, dans leur comportement à l'endroit des agents thérapeutiques, comme ressortissant à l'activité de deux germes qui, de l'avis même de ceux-là qui sont le plus attachés à cette conception, auraient entre eux des affinités si proches, une parenté si certaine, une filiation si étroite, que par le simple jeu de cultures, de filtration et de réinoculations, on arriverait à passer de celui-ci à celui-là, de celui-là à celui-ci.

CONCLUSIONS

I. L'observation qui fait l'objet de ce travail est une Lymphogranulomatose Maligne à forme pulmonaire primitive.

II. Déjà intéressante par son absence d'éosinophilie sanguine, son absence de prurit, sa luxuriance des accidents cutanés, l'observation l'est surtout par la rareté de sa localisation — du point de vue radiologique purement parenchymateuse — par la rareté du caractère primitif de cette localisation, par le temps très long — quatre mois en apparence, en réalité beaucoup plus — durant lequel la lésion resta l'exclusif signe de la maladie, par le vaste processus d'excavation, enfin, dont elle fut le siège.

III. Son intérêt réside enfin dans sa structure histologique, qui montra l'ensemble comme une masse authentiquement granulomateuse ancienne, centrée d'une spéléonque soit creusée par un processus bacillaire caséifiant, dont le caractère récent et l'activité nécrosante sont attestés par l'absence totale de la moindre édification langhansienne, soit provoquée par une fonte nécrobiotique purement granulomateuse et « habitée » ultérieurement par des bacilles de Koch sacrophytes.

IV. Dans l'incertitude actuelle régnant à l'endroit de l'origine de la Maladie de Hodgkin, les raisonne-

ments, guidés par le bon sens clinique et quelques principes fondamentaux de pathologie générale, autorisent à considérer — dans l'observation relatée — le virus hypothétique de la Granulomateuse Maligne comme n'étant avec le bacille de Koch, ni en état d'identité, ni en état de filiation.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.). — Leçons cliniques sur les Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. 1 volume, 1931. Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris.
- ALBOT (Guy), DECOURT (Ph.) et SOULAS (A.). — Forme pulmonaire circonscrite de la lymphe-granulomatose maligne ; étude de la perméabilité bronchique. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôpit. de Paris*, 26 janv. 1931, pp. 77-84).
- AMEUILLE, Mme DUBOIS-VERLIÈRE et HERCELLES. — Episode d'expectoration bacillifère dans les abcès du poumon. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 30 novembre 1936, pp. 553 et suiv.).
- AMEUILLE et HUGUENIN. — Sur le diagnostic des cavernes cancéreuses du poumon. (*Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 1929, p. 1401).
- AUBERTIN (Ch.). — Le sang dans la lymphe-granulomatose maligne. (*Paris Médical*, 2 juillet 1927, p. 30).
- AUBERTIN (Ch.) et DESTOUCHES. — Sur un cas de lymphogranulomatose maligne avec intégrité de la rate. (*Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 3 mars 1927, pp. 245-253).
- AUBERTIN (Ch.) et LÉVY (R.). — La lymphogranulomatose maligne ou maladie de Hodgkin. (*Journal médical français*, janvier 1928, pp. 3-19).
- BABAÏANTZ (L.). — La granulomatose maligne. (*Thèse Genève*, 1928).
- BACKHOUSE. — De la lymphadénie aleucémique (Maladie de Hodgkin). (*Thèse Paris*, 1913-1914).
- BARTEL. — Lymphatisches System und Tuberculöse infection. (*Wien. Klin. Woch.*, 1905, p. 881).

- BATTAGLINI. — Caractères d'un bacille acido-résistant isolé des ganglions trachéo-bronchiques d'un cobaye neuf. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, janvier 1935, p. 305).
- BELOT et PEUTEUIL. — Les opacités arrondies du thorax. (*Journal de Radiologie et d'Electrologie*, 1930, pp. 529 et suiv.).
- BERNARD (Jean). — Les formes pleuro-pulmonaires primitives de la Maladie de Hodgkin. (*Pratique Médicale Française*, 1932, p. 286).
- BERNARD (Léon), COSTE et LAMY (F.). — Granulomatose maligne à forme pleurale et tuberculose splénique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1928, p. 240).
- BEZANÇON (F.), AZOULAY et DURUY. — Forme caverneuse d'un cancer primitif du poumon gauche à type d'abcès putride. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1929, p. 1429).
- BEZANÇON (F.), BRAUN (P.) et MEYER (André). — La recherche systématique du bacille de Koch dans l'expectoration au cours des suppurations broncho-pulmonaires. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 23 juin 1936, p. 857).
- BEZANÇON et CLERC. — Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur. (*Bull. et Mém. Soc. anatom.*, juin 1899, pp. 641-643).
- BEZANÇON, DURUY, DELARUE et FOUQUET. — Etude anatomoclinique d'un cas de lympho-granulomatose maligne. Intrication des lésions granulomateuses et tuberculeuses. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. de Paris*, 1930, p. 909).
- BEZANÇON et GRIFFON. — Lymphadénie ganglionnaire métatypique. (*Bull. et Mém. Soc. anatom.*, juin 1899, pp. 633-641).
- BEZANÇON et LABBÉ. — Essai sur l'anatomie pathologique et la pathogénie du lymphadénome malin. (*Congrès de Médecine de Lille*, 1899).
- BEZANÇON, WEISSMANN-NETTER (R.), OUMANSKY (V.) et DELARUE (J.). — Lymphogranulomatose et tu-

- berculose (Etude expérimentale). (*Ann. d'Anat. pathol.*, octobre 1931, pp. 957-960).
- Contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose. (*Ann. d'Anat. pathol.*, octobre 1931, pp. 960-963).
- Lymphogranulomatose maligne et tuberculose. Etude critique d'après six cas étudiés cliniquement et expérimentalement. (*Presse Médicale*, 30 avril 1932, p. 693).
- BLUM. — Drei seltene Befunde zur Röntgen Diagnostik der Thorax-Tumoren. (*Fortschrit an der gebiet der Röntgen Strahlen*, t. XXXVII, Feb. 1928, S. 145-155).
- BOIDIN et HAMBURGER. — Granulomatose à début pleural à forme pseudo-tuberculeuse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 1928, p. 797).
- BOUSLOG (John S.) et WASSON (W. Walter). — Maladie de Hodgkin avec formation d'une cavité dans le poumon. Relation d'un cas. (*Archives of internal medicine*, 1932, pp. 589 et suiv.).
- BRUN (C.). — Reproduction expérimentale des lésions de la maladie de Hodgkin. (*Archives des Maladies du cœur*, octobre 1929, p. 666).
- BURLATS. — Les formes suppuratives et les formes cavitaires du cancer primitif du poumon. (*Thèse Lyon*, 1928).
- CAILLIAU (F.). — Les formes locales de la granulomatose maligne. (*Le Sang*, 1932, pp. 472-490).
- CAUSSADE. — Deux cas d'opacité arrondie intra-thoracique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, octobre 1931, pp. 1601 et suiv.).
- CAUSSADE et SURMONT. — Granulomatose maligne à détermination ganglionnaire cutanée et pleuro-pulmonaire. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1928, p. 762).
- A propos des pleurésies du début de la lympho-granulomatose maligne. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 1928, p. 967).

- CHÊNE (P.), LIFCHITZ (R.) et DELARUE (J.). — Localisation sur le diaphragme d'une lymphogranulomatose maligne. (*Ann. d'Anat. pathol.*, mai 1928).
- CHEVALLIER (P.) et BERNARD (J.). — La Maladie de Hodgkin. Lymphogranulomatose maligne. (1 volume. Paris, Masson et C^{ie}, éditeurs, 1932).
- CLÉMENT (R.) et CAYLA (A.). — Un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, mai 1925, p. 706).
- CLERC (A.). — La lymphadénie. (*Presse Médicale*, 1910, pp. 273-291, 299-301, 343-345).
- COLRAT. — L'adénie éosinophilique prurigène (lymphogranulomatose). (*Thèse Lyon*, 1921).
- CORDIER et CROIZAT. — Adénie éosinophilique prurigène et tuberculose. (*Journ. de Médec. de Lyon*, 20 décembre 1930).
- CORDIER, LEVRAT et MOULINIER. — Maladie de Hodgkin à localisation primitive et solitaire. (*Soc. Médic. des Hôpit. de Lyon*, octobre 1929).
- CORNIL (L.) et OLMER (D.). — Contribution à l'étude expérimentale de la lympho-granulomatose maligne. (*Ann. d'Anat. pathol.*, octobre 1931, pp. 969-971).
- CORNIL (L.) et ROUSLACROIX (A.). — Considérations anatomiques et pathogéniques sur la lympho-granulomatose. (*Ann. d'Anat. pathol.*, octobre 1931, pp. 966-969).
- COYON et BRUN (C.). — Reproduction expérimentale des lésions de la maladie de Hodgkin. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, janvier 1929, p. 82).
- CROUZON (O.), BERTRAND (I.) et LEMAIRE (A.). — Etude anatomique d'un cas de lympho-granulomatose avec participation du foie et de la rate. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, mai 1927).
- DENNIEL. — Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique de la lymphogranulomatose. (*Thèse Paris*, 1924).

- DUCLION. — Contribution à l'étude du lympho-sarcome et de la tuberculose hypertrophiante méconnue des ganglions lymphatiques. (*Thèse Bordeaux*, 1908).
- DUFOUT (A.) et BRUN (J.). — Etude d'une souche d'ultra-virus tuberculeux isolée d'un ganglion de lymphogranulome malin. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, avril 1934, p. 1687).
- DUFFLÉ (F.). — Sur le diagnostic radiologique de la tuberculose pulmonaire. (*Journ. de Médec. de Lyon*, octobre 1929).
- DUMAS, BERNAY et BOUCAUMONT. — Un cas de Maladie de Hodgkin avec coexistence de lésions tuberculeuses. (*Lyon Médical*, juin 1930).
- DUPONT (A.). — Lymphogranulomatose maligne avec localisations cutanées et viscérales. Coexistence de formations lympho-granulomateuses et de nodules tuberculoïdes dans les lésions cutanées. (*Ann. d'Anat. Path.*, oct. 1931, pp. 929-933).
- DURAND (H.). — Les localisations thoraciques de la maladie de Hodgkin. (*Archives médic.-chirurg. de l'App. respir.*, février 1928).
- Suppuration et fistulisation d'un ganglion dans un cas de maladie de Hodgkin. (*Ann. d'Anat. pathol.*, juillet 1928, p. 974).
- DURAND, GASPARD et MARCOUX. — Granulomatose maligne et tuberculose. (*C. R. Soc. Biol.*, 23 juillet 1932).
- FAURE-BEAULIEU et Mlle C. BRUN. — Nouvelles recherches expérimentales sur la lymphogranulomatose maligne. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, juillet 1930, p. 1272).
- Nouvelle contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose maligne. (*Ann. d'Anat. pathol.*, octobre 1931, pp. 941-944).
- FAVRE et COLRAT. — Formes pseudo-tuberculeuses de la lympho-granulomatose maligne. (*Paris Médical*, 1925, p. 177).

- FAVRE (M.) et CROIZAT (P.). — Caractères généraux du granulome malin tirés de son étude anatomo-clinique. Rapport à la III^e Réunion plénière de la Société anatomique. (*Ann. d'Anat. pathol.*, octobre 1931, pp. 838-900).
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — Etude anatomique de la granulomatose maligne pleuropulmonaire. (*Journal de Médecine de Lyon*, décembre 1931, pp. 733-746).
- Les formes anormales de la granulomatose maligne. (*Rapport au XXII^e Congrès de Médecine. Presse Médicale*, octobre 1932).
- FIESSINGER (N.). — La Maladie de Hodgkin ou Lymphogranulomatose. (*Rev. génér. de Cliniq. et de Thérap.*, 1922, p. 379).
- FIESSINGER (N.) et CATTAN (R.). — A propos de l'association de granulomatose maligne et de tuberculose. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit.*, 1928, p. 787).
- FOULON (P.). — A propos des lésions de début de la lympho-granulomatose. (*Ann. d'Anat. path.*, octobre 1931, pp. 971-974).
- La place nosologique de la lympho-granulomatose (Etude clinique, anatomique, physio-pathologique et rapports avec certaines affections voisines. (*Thèse Paris*, 1932).
- FOULON (P.) et LESBRE (Ph.). — Quelques études expérimentales sur la lymphogranulomatose. (*Ann. d'Anat. path.*, mai 1931, pp. 477-483).
- GASTINEL (P.), REILLY (J.) et POTEZ (G.). — Comment faut-il comprendre la Maladie de Hodgkin. (*Bulletin Médical*, janvier 1923).
- GENÉVRIER (J.) et LORRAIN (M.). — Un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, mars 1922, p. 570).
- GIBERT (Paul). — Les aspects radiologiques de la granulomatose maligne pulmonaire. (*Bull. et Mém. de la Soc. de Radiol. médic. de France*, novembre 1935, pp. 552 et suiv.).

- GOÏA, DANIELLO et HANGANUTZ. — Considérations sur les formes pseudo-tuberculeuses de la lymphogranulomatose maligne. (*Archiv. Médic. chirurg. de l'App. respir.*, 1935).
- GRANDCLAUDE (Ch.), LAMY (M.) et OLIVIER. — Etude anatomo-pathologique d'un cas de granulomatose maligne et de tuberculose associées. (*Ann. d'Anat. pathol.*, 1929, pp. 434-437).
- GUGGENHEIM. — De la lympho-granulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoïétique. (*Thèse Paris*, 1912-1913).
- HOUCKE et BOURY. — Formes anatomiques et étiologie de la lymphogranulomatose maligne. (*Pratique médic. franç.*, janvier 1931, p. 3).
- HUGUENIN. — Le cancer du poumon. (*Thèse Paris*, 1927).
- HUGUENIN et FOULON. — Quelques recherches biologiques dans la lympho-granulomatose. (*Ann. d'Anat. path.*, octobre 1931, pp. 980-985).
- HUGUENIN (R.) et SOULAS (A.). — Le diagnostic des sténoses bronchiques. (*Presse Médicale*, 1928, pp. 614 et suiv.).
- JACOB (P.). — Maladie de Hodgkin à localisation ganglionnaire et pulmonaire. Guérison apparente par la radiothérapie profonde. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. Hôpit. de Paris*, 1923, p. 668).
- LACRONIQUE. — Maladie de Hodgkin. Lymphogranulomatose. (*Thèse Lyon*, 1912).
- LAEDERICH et MAMOU. — Sur un cas de lymphogranulomatose maligne et de tuberculose granulique associées. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, mai 1932, p. 751).
- LAUBRY et MARCHAL. — Article lymphogranulomatose in *Nouveau Traité de Pathologie interne* publié par Ed. Enriquez, A. Laffitte, Ch. Laubry, Clovis Vincent. (Paris, 1933, G. Doin et C^{ie}, éditeurs).
- LAUBRY, MARCHAL et LIÈGE. — Sur un cas de granulomatose maligne. (*Revue de Médecine*, 1927, p. 695).

- LOEPER (M.) et LEMAIRE (A.). — L'inoculation du sang et des urines de deux malades atteints de Maladie de Hodgkin. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 1930, pp. 1444 et suiv.).
- LORRAIN (M.) et RENDU (H.). — Maladie de Hodgkin et suppuration ganglionnaire. (*Bull. et Mém. de la Soc. anatom.*, 1923).
- LOUSTE (A.) et LÉVY-FRAENKEL. — Les manifestations cutanées de la lympho-granulomatose infectieuse maligne. (*Journal médic. franç.*, janvier 1928, pp. 19 et suiv.).
- MARCHAL (G.) et BRUN (Mlle C.). — Nouveaux cas de Maladie de Hodgkin déterminés par les formes granulaires du virus tuberculeux. (*VIII^e Congrès national de la Tuberculose*, Marseille, 1935, tome II, pp. 304 et suiv. Masson et C^{ie}, éditeurs à Paris).
- MARCHAL (G.), BRUN (Mlle C.), MM. LEMOINE et BLOCH-MICHEL. — Sur quelques cas de poly-adénopathie tuberculeuse. Transitions avec la Maladie de Hodgkin. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, décembre 1933).
- MARCHAL, MOUSSOIR et TCHOU. — Un cas de granulomatose maligne chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire fibreuse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 1928, p. 226).
- MARTINOLLI (A.). — Etiologie de la lymphogranulomatose maligne. (*Arch. de Path. et Clin. méd.*, avril 1929).
- MÉNÉTRIER et BERTRAND-FONTAINE (Mme). — Sur un cas de granulomatose maligne à début pleural. (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 1924, p. 45).
- MERLE (P.). — Maladie de Hodgkin et Tuberculose. (*Bull. et Mém. de la Soc. médic. des Hôpit. de Paris*, mai 1929).
- MILHIT (J.), HUGUENIN (R.) et ABBOT (G.). — A propos des difficultés diagnostiques du cancer primitif du poumon. (*Bulletin du Cancer*, avril 1930).
- MOUSSEAU. — La Maladie de Hodgkin-Sternberg. (*Thèse Paris*, 1926).

- NOBÉCOURT (P.), MARTIN (R.), FOULON (P.), LIÈGE (R.), STRAVROPOULOS (J.). — Considérations cliniques anatomiques et expérimentales sur trois cas de lymphogranulomatose chez l'enfant. (*Ann. de Médec.*, 1930, p. 595).
- NOIROT. — Les syndromes granuleux malins. (*Thèse Paris*, 1928).
- OLMER, ROUSLACROIX et POINSO. — Formes nécrosantes cavitaires et suppurées du cancer primitif du poumon. (*Annales de Médecine*, 1928, p. 193).
- PENTEUIL. — Contribution à l'étude radiologique des opacités intrathoraciques. (*Thèse Paris*, 1929).
- PINUS (R.). — Sur un nouveau cas d'association de lymphogranulomatose et de tuberculose. (*Thèse Paris*, 1932).
- POINSO, ZUCCOLI et RECORDIER. — Trois nouveaux cas de lymphogranulomatose sans prurit et sans éosinophilie. (*Le Sang*, 1929, n° 5).
- PRIEUR (R.). — La maladie de Sternberg (Maladie de Hodgkin). (*Thèse Paris*, 1924).
- PRUVOST (P.) et HESSE (D.). — Lymphogranulomatose avec pleurésie séro-fibrineuse récidivante. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 1928).
- PRUVOST, MALLET et HENRION. — Forme thoracique de Maladie de Hodgkin avec tumeur fluctuante et ulcération. (*Paris Médical*, fév. 1933, pp. 162 et s.).
- SABRAZÈS (J.). — Macropolyadénopathie tuberculeuse pseudo-lymphadénomateuse. (*Journ. Méd. franç.*, 1928, pp. 32 et suiv.).
- SABRAZÈS (J.), LE CHUITON (F.) et LAPORTE (R.). — Bacilles acido-résistants isolés de lympho-granulomatose maligne. Cultures, inoculations, aspects histologiques. (*C. R. de la Soc. de Biol. Bordeaux*, 1934, p. 379).
- SABRAZÈS (J.), LE CHUITON (F.) et MAUZÉ (J.). — Lympho-granulomatose maligne et virus filtrant tuberculeux. Action activante des extraits acétoniques de Boquet et Nègre. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, décembre 1933, in tome I, 1934, p. 171).

- SARVAN. — Les lésions pleuro-pulmonaires de la Maladie de Hodgkin. (*Thèse Lyon*, 1921).
- SAENZ, COSTIL et SADETTIN. — Douze souches appartenant à divers types de bacilles acido-résistants isolés de l'organisme de cobayes neufs. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, février 1935, pp. 643 et suiv.).
- SERGEANT. — Réactivation des foyers tuberculeux latents et bacilles de Koch « de sortie ». (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1932, p. 721).
- SERGEANT (E.), DURAND (H.) et MAMOU (H.). — Maladie de Hodgkin et tuberculose. (*Archives médico-chirurgicales de l'App. respir.*, t. IX, n° 5, 1934).
- SERGEANT, DURAND et TURPIN. — La réactivation des foyers tuberculeux latents et la notion de tuberculose active et non évolutive. Quelques constatations cliniques et expérimentales. (*Paris Médical*, 1928, p. 13).
- TAPIE. — Quelques faits cliniques en faveur de l'origine infectieuse de la lymphogranulomatose maligne (Maladie de Sternberg). (*Ann. d'Anat. path.*, octobre 1931, pp. 936 et suiv.).
- TWORT. — The etiology of Hodgkin's disease. (*Journ. of Path. and Bact.*, juillet 1930).
- VASILIU (T.). — Conception étiologique et pathogénique de la lymphogranulomatose tirée de l'étude expérimentale. Rapport à la III^e Réunion plénière de la Société anatomique. (*Ann. d'Anat. path.*, octobre 1931, pp. 815 et suiv.).
- VASILIU (T.) et ION GOÏA. — La granulomatose maligne. (*Ann. d'Anat. path.*, janv. 1927, pp. 33 et suiv.).
- VASILIU (T.) et IRIMINOIN (G.). — Recherches sur l'étiologie du lympho-granulome malin (Maladie de Hodgkin-Sternberg). (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, pp. 160 et suiv.).
- Sur la filtrabilité des bacilles tuberculeux des produits lympho-granulomateux. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, pp. 1311 et suiv.).

- WEISSMANN-NETTER (R.). — Ebauche d'un syndrome biologique de la lymphogranulomatose maligne. (*Ann. d'Anat. path.*, octobre 1931, pp. 963 et s.).
- La lympho-granulomatose, maladie frontière. (*Semaine médic. des Hôpit.*, 15 fév. 1932).
- WESSLER (H.) et GREENE (Ch.). — Intrathoracic Hodgkin disease. (*Jour. of Am. Medic. Ass.*, 1920, pp. 445 et suiv.).
- ZIMMERN. — Lymphogranulomatose maligne et Tuberculose. (*Thèse Paris*, 1932).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
I. — L'observation	17
Protocole d'autopsie	26
Anatomie pathologique	28
II. — Les divers intérêts présentés par l'observation	35
Rareté des formes pulmonaires	37
Rareté des formes pulmonaires primitives	38
Caractère exceptionnel des formes excavées ..	42
III. — Le diagnostic différentiel	47
IV. — L'interprétation étiologique et pathogénique de l'observation	57
Constataction de bacilles tuberculeux classiques .	58
Constataction de formes bactériennes rattachées au bacille tuberculeux	58
Expérimentation à partir de produits lympho- granulomateux	59
Expérimentation à partir de cultures de bacilles tuberculeux	68
Critique	82
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	97



IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères



